

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**FACTORES PREDICTIVOS ANATÓMICOS Y
FUNCIONALES EN EL DIAGNÓSTICO
PRENATAL DE LA COARTACIÓN DE AORTA**

TESIS DOCTORAL

LUCÍA DEIROS BRONTE

Madrid, 2015

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría



**FACTORES PREDICTIVOS ANATÓMICOS Y
FUNCIONALES EN EL DIAGNÓSTICO
PRENATAL DE LA COARTACIÓN DE AORTA**

**Trabajo presentado para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía**

Doctorando: Lucía Deiros Bronte

**Directores: DR. FEDERICO GUTIERREZ-LARRAYA
AGUADO.**

DRA. MARÍA DE LA CALLE FERNÁNDEZ-MIRANDA.

Madrid, 2015

*”Nunca consideres el estudio como una obligación,
sino como una oportunidad para penetrar en el bello
y maravilloso mundo del saber”*

A. Einstein

A María, Luis, Jorge y Sarah

*A Trinidad Manglano,
Carmen Fernández y Esteban Bronte*

In memoriam

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Gutiérrez-Larraya, director de tesis, por su apoyo y por enseñarme cada día aspectos y dimensiones nuevas, tanto de la práctica clínica diaria, como de la investigación.

A la Dra. María de la Calle, directora de tesis, por su apoyo, optimismo constante e impulso para seguir avanzando.

Al Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz cuyo trabajo en esta investigación ha sido crucial.

A la Dra. Dolores Rubio por introducirme en el hermoso mundo de la cardiología fetal y por tener esa sonrisa constante que hace fácil lo difícil.

A mis compañeros de Cardiología y Cirugía Cardíaca Infantil que han contribuido con su trabajo diario a la realización de esta tesis.

A mis compañeros de Obstetricia y Ginecología, especialmente al Dr. Roberto Rodríguez, Dra. Beatriz Herrero y Dra. Eugenia Antolín por todo lo que me enseñan y aportan.

A la Dra. Montserrat Bret que me ha aportado no solo imágenes, sino también su apoyo para seguir con el trabajo.

Al Servicio de Neonatología, cuyos cuidados y conocimiento de la medicina perinatal hacen posible estudios como el expuesto en esta tesis doctoral.

A mi madre, cuyo trabajo constante ha sido siempre un ejemplo para mí: gracias.

LISTA DE ABREVIATURAS

A: anterior
AD: aurícula derecha
ADN: ácido desoxirribonucleico
Ao: aorta
Ao Asc: aorta ascendente
Ao Desc: aorta descendente
AP: arteria pulmonar
AT: atresia tricuspídea
AV: aurículo ventricular
CcTGA: transposición de grandes vasos corregida
CEC: circulación extracorpórea
CGH : Hibridación genómica comparada (en sus siglas en inglés)
CI: carótida izquierda
CIA: comunicación interauricular
CIV: comunicación interventricular
CoAo IQ: coartación de aorta intervenida quirúrgicamente
CoAo NIQ: coartación de aorta no intervenida quirúrgicamente
Cols: colaboradores
D: derecha
DA: ductus arterioso
DC: doppler continuo
DE: desviación estándar
DP: doppler pulsado
DVA: drenaje venoso anómalo
EDTA: ácido etildiaminotetraacético
FISH: hibridación fluorescente in situ (en sus siglas en inglés)
FO: foramen oval
I: istmo aórtico
ILE: interrupción legal del embarazo
Índice CS: índice arterial carotideo-subclavia.
ISUOG: Sociedad Internacional de Obstetricia y Ginecología (en sus siglas en inglés)
IT: insuficiencia tricúspide
IZ: izquierda
LA: aurícula izquierda (en sus siglas en inglés)
LI. hígado (en sus siglas en inglés)
LPA: arteria pulmonar izquierda (en sus siglas en inglés)
M: mediana
m: media
MHz: megahercios
ml: mililitros
mm: milímetros
mm/seg: milímetros/segundo
MLPA: *Multiplex Ligation Probe Amplification*
mmHg: milímetros de mercurio

MPA: arteria pulmonar principal (en sus siglas en inglés)
Ng: nanogramos
OR: *odds ratio*
P: posterior
PCS: perfusión cerebral selectiva
Plano 3V: plano tres vasos
Plano 3VT: plano tres vasos-tráquea
PV: vena pulmonar (en sus siglas en inglés)
Q25: cuartil 25%
Q75: cuartil 75%
RA: aurícula derecha (en sus siglas en inglés)
RACHS: *Risk adjustment for Congenital Heart Surgery*
RAS/MAPK: *mitogen activated protein Kinase*
Ratio I/D: ratio istmo/ductus
Ratio P/Ao: ratio pulmonar/aórtico
Ratio T/M: ratio T/M
RM: resonancia magnética
ROC: receiver operating characteristic curve
RPA: Arteria pulmonar derecha (en sus siglas en inglés)
SI: subclavia izquierda
SP: columna vertebral (en sus siglas en inglés)
ST: estómago (en sus siglas en inglés)
T: tráquea
TBC: tronco braquiocefálico
TC: tomografía computarizada
TGA: transposición de grandes vasos
TN: translucencia nuchal
TP: tronco pulmonar
VA: ventrículo-auricular
VAB: válvula aórtica bicúspide
VCS: vena cava superior
VCSD: vena cava superior derecha
VCSI: vena cava superior izquierda
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN	37
I.I Coartación de aorta	39
I.I.I Definición y Generalidades	39
I.I.II Etiología y Genética	43
I.I.III Historia	46
I.I.IV Prevalencia	48
I.I.V Fisiopatología y presentación clínica	50
I.I.VI Diagnóstico y tratamiento	53
I.I.VII Complicaciones y Mortalidad	63
I. II Tendencia en el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas potencialmente letales	67
I.III Antecedentes del estudio de coartación de aorta en la vida fetal	70
I.III.I Desproporción de cavidades derechas/izquierdas	70
I.III.II Hipoplasia aórtica en la vida fetal	72
I.III.III Lesiones cardíacas anatómicas y cambios hemodinámicos asociados a la coartación de aorta en la época fetal	78
I.III.IV Predicción del tipo de cirugía correctora de coartación en la vida intrauterina	80
II JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	81
III HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
III.I Hipótesis	87
III.II Objetivos principales	87
III.III Objetivos secundarios:	88
IV PACIENTES Y MÉTODO	89
IV.I Población y ámbito de estudio	91
IV.II Criterios de inclusión y exclusión	92
IV.II.I Criterios de inclusión	92
IV.II.II Criterios de exclusión	92
IV.III Muestra	94
IV.III.I Características de la muestra.	94
IV.III.II Organización de la consulta de medicina cardíaca perinatal	96
IV.IV Recogida de Información/Fuentes de información	99
IV.V Diseño del estudio	101
IV.VI Metodología de las principales variables	102
IV.VI.I Variables prenatales	102

IV.VI.I.I Variables obtenidas del estudio cardiológico	102
IV.VI.I.I.A. Ratio tricúspide/mitral (ratio T/M)	106
IV.VI.I.I.B Ratio anillo pulmonar/aórtico (ratio P/Ao)	107
IV.VI.I.I.C Ratio istmo/ductus	108
IV.VI.I.I.D Z-scores del istmo aórtico y ductus arterioso	109
IV.VI.I.I.E Insuficiencia tricuspídea	109
IV.VI.I.I.F Presencia de CIV	110
IV.VI.I.I.G Presencia de VCSI drenando a seno coronario	111
IV.VI.I.I.H Existencia de una VAB	113
III.VI.I.I I Estudio doppler del foramen oval.	113
III.VI.I.I J Estudio doppler del istmo aórtico.	113
IV.VI.I.II Variables prenatales obstétricas	114
IV.VI.I.II.A Semanas de edad gestacional al diagnóstico de sospecha de coartación de aorta	114
IV.VI.I.II.B Motivo de sospecha de coartación de aorta	114
IV.VI.I.II.C Translucencia nucal (TN)	114
IV.VI.I.II.D Amniocentesis y estudio genético.	116
IV.VI.I.II.E Presencia de anomalías extracardíacas	118
IV.VI.I.II.F ILE	118
IV.VI.II Variables de estudio al nacimiento	119
IV.VI.II.I Coartación de aorta	119
IV.VI.II.II Existencia de hipoplasia del arco aórtico concomitante a la coartación.	122
IV.VI.II.III Presencia de otros defectos cardíacos	123
IV.VI.II.IV Estudio y valoración genética en época postnatal	125
IV.VI.II.V Técnica quirúrgica correctora de la coartación de aorta. Días de vida a la intervención	126
IV.VI.III Variables de seguimiento cardiológico adicionales	127
IV.VII Análisis estadístico de los datos	131
IV.VIII Esquema de presentación de resultados	132
IV.IX Aprobación del Comité Ético	135
V RESULTADOS	137
V.I Características basales prenatales y neonatales.	139
V. II Semanas de edad gestacional al diagnóstico de posible coartación de aorta	142
V.III Motivo de sospecha de coartación de aorta	143
V.IV Presencia de hipoplasia del arco aórtico en niños con sospecha prenatal de coartación de aorta.	144
V.V Factores predictivos anatómicos	145
V.V.I Ratio T/M	145
V.V.II Ratio P/Ao	147

V. V.III Ratio istmo/ductus _____	149
V. V.IV Z-score ístmico _____	152
V. V.V Z-score ductal _____	154
V. V.VI Presencia de muesca posterior en el arco aórtico _____	155
V.VI Factores predictivos funcionales _____	156
V.VI.I Insuficiencia tricuspídea (IT) _____	156
V.VI.II Alteración en el flujo aórtico (aceleración del flujo o flujo retrogrado) _____	157
V.VI.III Alteración en el flujo del foramen oval _____	158
V.VII Lesiones cardíacas asociadas a la coartación en vida fetal _____	159
V.VIII Factores predictivos de necesidad de cirugía en la coartación de aorta _____	162
V.IX Predicción de tipo de cirugía correctora en época prenatal _____	164
V.X Factores predictivos anatómicos corregidos según semanas de edad gestacional _____	167
V.X.I Ratio T/M según edad gestacional _____	168
V.X.II Ratio P/Ao según edad gestacional _____	171
V.X.III Ratio Istmo/ductus según edad gestacional _____	173
V.XI Estrategia para la valoración de coartación de aorta en la vida fetal. ____	178
V.XII Datos adicionales de seguimiento. Evolución de los pacientes _____	182
V.XII.I Pacientes sin confirmación de coartación de aorta al nacimiento. ____	182
V.XII.II Pacientes con coartación de aorta _____	184
VI DISCUSIÓN _____	187
VI.I Relevancia del estudio _____	189
VI.II Características clínicas de la muestra _____	192
VI. III Edad gestacional y causa de la sospecha intrauterina de coartación de aorta _____	196
VI. IV Presencia de hipoplasia aórtica en anomalías obstructivas del arco aórtico fetales/neonatales _____	198
VI.V Factores predictivos anatómicos en el diagnóstico prenatal de coartación de aorta. Evaluación global y corregida por semanas de edad gestacional. ____	200
VI.V. I Ratio T/M _____	200
VI.V. II Ratio P/Ao. _____	203
VI.V. III Ratio Istmo/ductus _____	206
VI.V. IV Z-score del istmo aórtico y del ductus arterioso fetal _____	210
VI.V. V Presencia de muesca posterior en el arco aórtico _____	213

VI.VI Factores predictivos funcionales.	215
VI.VII Lesiones cardíacas asociadas a la coartación de aorta en vida fetal.	219
VI.VIII Predicción de tipo de abordaje quirúrgico en época prenatal	222
VI.IX Evolución de los pacientes	226
VI.IX.I Grupo sin coartación de aorta confirmada. Falsos positivos	226
VI.IX.I Grupo con coartación confirmada.	229
Verdaderos positivos	229
VI.X Estrategia de diagnóstico prenatal de coartación de aorta propuesta por nuestro estudio.	232
VII CONCLUSIONES	237
VIII REFERENCIAS	243
IX ANEXOS	257
IX.I CONSENTIMIENTO DEL CEIC	259
IX.II COMUNICACIONES EN CONGRESOS A LAS QUE HA DADO LUGAR LA TESIS	261

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Lesiones cardíacas en 216 niños menores de 1 mes de vida con coartación intervenida de 1960 a 1992.	Página 41
Tabla 2. Cambio de prevalencia de cardiopatías congénitas en la última década.	Página 49
Tabla 3. Indicaciones en el paciente adulto de tratamiento de coartación de aorta.	Página 59
Tabla 4. Características basales prenatales y neonatales de la muestra.	Página 140
Tabla 5. Motivo de sospecha de coartación de aorta en vida intrauterina.	Página 143
Tabla 6. Hipoplasia del arco aórtico postnatal en fetos con sospecha intrauterina de coartación de aorta.	Página 144
Tabla 7. Puntos de corte del ratio istmo/ductus. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos.	Página 151
Tabla 8. Presencia de muesca posterior en el arco aórtico fetal.	Página 155
Tabla 9. Magnitud de insuficiencia tricuspídea en los fetos con coartación confirmada/fetos con coartación descartada.	Página 156
Tabla 10. Alteración del flujo en el istmo aórtico fetal en pacientes con sospecha prenatal de coartación de aorta.	Página 157
Tabla 11. Análisis de asociación independiente de CIV, VAB y VCSI con coartación de aorta.	Página 159

Tabla 12. Modelo de regresión logística multivariable. Página 160
Lesiones cardíacas asociadas a la coartación.

Tabla 13. Factores predictivos anatómicos en vida prenatal Página 163
de la necesidad de intervención quirúrgica en coartación de
aorta.

Tabla 14. Factores predictivos anatómicos de cirugía con Página 165
esternotomía y extracorpórea versus cirugía con toracotomía
sin extracorpórea.

Tabla 15. Alteración en el flujo del istmo aórtico fetal en Página 166
pacientes que precisan cirugía con extracorpórea versus
cirugía sin extracorpórea.

Tabla 16. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 170
para ratio T/M mayor o igual a 1,38 en edad gestacional ≤ 28
semanas.

Tabla 17. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 170
para ratio T/M mayor o igual a 1,38 en edad gestacional > 28
semanas.

Tabla 18. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 172
para ratio P/Ao mayor o igual a 1,54 en edad gestacional \leq
28 semanas.

Tabla 19. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 172
para ratio P/Ao mayor o igual a 1,54 en edad gestacional $>$
28 semanas.

Tabla 20. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 175
para ratio I/D inferior a 0,74 en edad gestacional \leq 28
semanas.

Tabla 21. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 175
para ratio I/D inferior a 0,74 en edad gestacional $>$ 28
semanas.

Tabla 22. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 177
para ratio I/D inferior a 0,6 en edad gestacional \leq 28
semanas.

Tabla 23. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos Página 177
para ratio I/D inferior a 0,6 en edad gestacional $>$ 28
semanas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Arco aórtico normal y arco hipoplásico.	Página 42
Figura 2. Radiografía de tórax en paciente con coartación de aorta y muescas costales características.	Página 54
Figura 3. Anatomía del arco aórtico en proyección supraesternal eje largo modo bidimensional y doppler color.	Página 56
Figura 4. Prolongación diastólica en aorta torácica descendente.	Página 56
Figura 5. Reconstrucciones volumétricas del arco aórtico por TC.	Página 57
Figura 6. Avance aórtico.	Página 62
Figura 7. Evolución del momento del diagnóstico de lesiones cardíacas potencialmente letales desde 1985 a 2004.	Página 67
Figura 8. Plano tres vasos tráquea fetal.	Página 69
Figura 9. Plano longitudinal del arco aórtico fetal.	Página 69
Figura 10. Nomograma de istmo aórtico en milímetros según edad gestacional.	Página 73
Figura 11. Z-score de istmo aórtico y ductus arterioso en plano tres vasos tráquea.	Página 74
Figura 12. Ratio istmo/ductus en fetos con sospecha de coartación.	Página 75
Figura 13. Gestantes y fetos excluidos, motivos de exclusión. Tamaño de la muestra inicial y final.	Página 93
Figura 14. Distribución de número de casos con sospecha prenatal de coartación de aorta por año.	Página 95
Figura 15. Diseño del estudio.	Página 101

Figura 16. Técnica de ecocardiografía fetal.	Página 104
Figura 17. Planos de corte de estudio cardíaco fetal.	Página 105
Figura 18. Medida de la válvula tricúspide en diástole en su máxima apertura.	Página 106
Figura 19. Medida de la válvula pulmonar en sístole en su máxima apertura. .	Página 107
Figura 20. Medida del ratio istmo/ductus en el plano tres vasos tráquea.	Página 108
Figura 21. Insuficiencia tricuspídea fetal.	Página 109
Figura 22. Persistencia de vena cava superior izquierda en el plano tres vasos tráquea.	Página 111
Figura 23. Seno coronario fetal dilatado.	Página 112
Figura 24. Medición de la translucencia nuchal en un corte sagital del feto.	Página 115
Figura 25. Ecuación de Bernoulli para la estimación de gradientes ecográficos.	Página 120
Figura 26. Arco aórtico hipoplásico en ecocardiograma.	Página 122
Figura 27. Doppler continuo de la válvula mitral en un plano apical cuatro cámaras.	Página 129
Figura 28. Box-Plot. Media de semanas de edad gestacional en la que se establece la sospecha prenatal de coartación.	Página 142
Figura 29. Box-Plot del ratio T/M.	Página 145
Figura 30. Curva ROC del ratio T/M.	Página 146
Figura 31. Box-Plot del ratio P/Ao.	Página 147

Figura 32. Curva ROC del ratio P/Ao.	Página 148
Figura 33. Box-Plot del ratio I/D.	Página 149
Figura 34. Curva ROC del ratio I/D.	Página 150
Figura 35. Box-Plot del z-score del istmo aórtico fetal.	Página 152
Figura 36. Curva ROC del z-score del istmo aórtico fetal.	Página 153
Figura 37. Curva ROC del z-score ductal.	Página 154
Figura 38. Curva ROC. Diagnóstico fetal de CIV y VAB.	Página 161
Figura 39. Box-Plot z-score ístmico fetal y predicción del tipo de cirugía.	Página 164
Figura 40. Curva ROC ratio T/M según semanas de edad gestacional.	Página 168
Figura 41. Curva ROC ratio P/Ao según semanas de edad gestacional.	Página 171
Figura 42. Curva ROC del ratio I/D ajustada por semanas de edad gestacional.	Página 173
Figura 43. Distribución del ratio I/D en el grupo de fetos sin coartación de aorta según semanas de edad gestacional.	Página 175
Figura 44. Estrategia de probabilidad de coartación de aorta en vida fetal.	Página 178
Figura 45. Estrategia de probabilidad de coartación de aorta en vida fetal aplicada a nuestra muestra de estudio.	Página 180
Figura 46. Evolución postnatal de los fetos con sospecha no confirmada de coartación de aorta (falsos positivos).	Página 183
Figura 47. Evolución postnatal de los fetos con coartación de aorta confirmada al nacimiento.	Página 185

I INTRODUCCIÓN

I.I Coartación de aorta

I.I.I Definición y Generalidades

La coartación de aorta es un defecto cardíaco congénito en el que se produce un estrechamiento del diámetro del calibre de la aorta torácica descendente que genera un gradiente de presión entre la circulación sanguínea de hemicuerpo superior e inferior (1). La localización más frecuente de este estrechamiento es en el istmo aórtico, aunque en ocasiones se produce en la aorta ascendente o abdominal.

Esta definición abarca un espectro de diversas anomalías, que van desde un estrechamiento localizado y definido de la luz del vaso a una hipoplasia tubular -o reducción del calibre generalizado de la aorta-, con numerosas variaciones de la anatomía aórtica entre estos dos extremos (2). La definición clásica dividió esta entidad como del adulto o postductal, o bien infantil o preductal (3), según su localización. Actualmente, se ha abandonado esta definición, clasificándose la inmensa mayoría de las coartaciones como periductales. La aparente simplicidad de la definición anatómica de esta malformación es engañosa y, hoy en día, se ha demostrado que esta entidad puede variar ampliamente de un enfermo a otro en su anatomía, fisiología, presentación clínica, opciones terapéuticas y evolución. Por ello, la antigua creencia de esta patología como un proceso benigno se ha abandonado (4).

Su fisiopatología va a depender no solo de la gravedad de la estenosis, sino de la presencia de lesiones asociadas, como el ductus arterioso (DA), comunicación interventricular (CIV) o lesiones concomitantes del lado izquierdo del corazón, como la estenosis mitral o aórtica (5).

La coartación de aorta se define como aislada cuando no existen de manera concomitante lesiones cardíacas complejas, pudiendo ir asociado o no un DA.

Como coartación de aorta compleja se conoce aquella que asocia lesiones intracardíacas con importante repercusión hemodinámica; cuanto más precoz es el debut de la enfermedad más frecuente es la asociación con malformaciones del corazón complejas. Del total de niños menores de un año de edad que fueron operados en la Universidad de Michigan (EEUU) entre 1960 y 1992, el 52% padecía una coartación de aorta simple, mientras que en el 48% restante de pacientes se asoció patología intracardíaca. Las lesiones más frecuentes fueron la CIV, la estenosis subvalvular aórtica y la estenosis aórtica valvular, normalmente con VAB asociada a coartación de aorta hasta en un 80 % de los casos (5). (Tabla 1).

Coartación aislada	113 (52%)
-Coartación con DA	42
-Coartación sin DA	71
Coartación compleja (asociada a)	103 (48%)
- CIV	36
-Estenosis aórtica valvular	10
-Estenosis subaórtica	10
-Estenosis subaórtica y CIV	9
-Defecto de cojines endocárdicos	9
-Transposición + CIV	8
-Doble salida del ventrículo derecho	6
-Comunicación interauricular (CIA) ostium secundum	3
-Doble entrada de ventrículo izquierdo	3
-AT con Transposición	3
-CIA ostium primum	3
Atresia pulmonar con CIV	1

Tabla 1. Lesiones cardíacas en 216 niños menores de un mes de vida con coartación intervenida de 1960 a 1992. CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; AT: atresia tricuspídea. Modificado de Beekman (5)

La asociación de coartación de aorta e hipoplasia aórtica se define por la presencia de una reducción del diámetro aórtico en el arco transversal aórtico (Figura 1). Esta anomalía varía según las series y el espectro de

edades en ellas representadas, desde un 21% de asociación en las series con rango de edades en el momento de la cirugía de 0-14 años (6), un 32 % en series en los que el 97 % de pacientes tiene menos de 12 meses en el momento de la reparación quirúrgica (7), hasta un 70% cuando se analiza la coexistencia de coartación de aorta y arco hipoplásico en series neonatales o fetales (8). La hipoplasia es más frecuente cuando la coartación de aorta se asocia intraútero a lesiones cardíacas que disminuyen o limitan el flujo en la aorta ascendente fetal. Por lo tanto, es más frecuente cuanto más precoz es el debut de la enfermedad y cuando la coartación se asocia a lesiones intracardíacas.



Figura 1. Arco aórtico normal (a la izquierda) y arco aórtico hipoplásico.

Obsérvese la disminución de tamaño del arco transverso entre tronco braquiocefálico (TBC) y subclavia izquierda (SI) en la imagen de la derecha. CI (carótida izquierda); Ao Asc (aorta ascendente); Ao Desc (aorta descendente)

I.I.II Etiología y Genética

La etiopatogenia de esta entidad ha sido ampliamente discutida, Allan realiza una descripción detallada de las principales teorías de desarrollo de la coartación de aorta (9); las dos hipótesis más apoyadas han sido la de la migración del tejido ductal y la teoría hemodinámica.

La primera teoría atribuye esta malformación a una migración de células ductales –normalmente en el momento del cierre del ductus arterioso- que ocluyen en distinto grado la luz del istmo aórtico. Esta hipótesis explica la instauración de la lesión hemodinámica tras el cierre del ductus, pero no las lesiones cardíacas frecuentemente asociadas como la CIV, la VAB, ni la coexistencia de la hipoplasia del arco en otros segmentos aórticos. Tampoco aclara por qué se produce la coartación de aorta en zonas anatómicas menos frecuentes como la aorta abdominal.

La segunda teoría, hemodinámica, sostiene que la lesión se instaura a causa de una distorsión del flujo en el momento de la formación de la estructura. De acuerdo con esta hipótesis, las circunstancias que disminuyen el flujo en la aorta ascendente durante la vida fetal pueden dar lugar a una hipoplasia del arco aórtico en distintos grados con una posible coartación de aorta asociada. De esta manera se explica la coexistencia de lesiones como la VAB o la CIV, ya que ambas pueden producir una reducción del flujo aórtico en vida intrauterina. Sin embargo, esta teoría no explica todas las anomalías descritas en la pared de los vasos de los pacientes con coartación en otras localizaciones, como es el caso de los aneurismas cerebrales.

En relación a la genética, la literatura ha descrito casos familiares de coartación de aorta y familias con agrupación de lesiones izquierdas del corazón, que muestran una recurrencia mayor del 3% (10) supuesta por los

modelos de herencia genética multifactorial descritos por Nora (11); en ellos, la herencia de las cardiopatías congénitas se debía en un 90% de los casos a la interacción de múltiples genes implicados y factores ambientales. En aquellos casos en los que un único gen se veía afectado, en cardiopatías sin síndrome genético asociado, esta autora describía una participación genética que se limitaba al 3%. Actualmente se sabe que existe una mayor influencia genética en la aparición de lesiones cardíacas obstructivas izquierdas de lo que se creía previamente. Allan y colaboradores (cols.) (12) estudiaron a mujeres referidas por antecedentes de cardiopatía congénita mediante ecocardiograma fetal. Su conclusión fue que ciertas formas de cardiopatía recurren más que otras y, entre éstas, la coartación de aorta, con un grado de recurrencia de 1 de cada 15 casos. Estos hallazgos de herencia en frecuencia, según el tipo de cardiopatía, y la mayor incidencia en series prenatales que en las postnatales -posiblemente por pérdidas fetales no referidas o estudiadas en las postnatales- hace dudar de la teoría clásica de herencia poligénica para todas las formas de cardiopatía congénita. Otros trabajos más recientes, en los que se incluye la ecocardiografía fetal como parte de estudio de la recurrencia de las cardiopatías congénitas (13), describen un grado de recurrencia en familias con cardiopatías congénitas mayor de lo previamente publicado ya que incluyen a los fetos y lactantes de hasta 6 meses de edad, así como cardiopatías de difícil diagnóstico prenatal como la comunicación interauricular o la coartación de aorta. Dichos estudios calculan una recurrencia total de coartación de aorta, en descendencia o hermanos, de un 2,24 %, siendo ésta similar si el padre o la madre eran los afectados. Pese a todas estas investigaciones, no existe una teoría etiopatogénica única en la génesis de la coartación de aorta.

Más recientemente, otros estudios importantes, como los del grupo de Peterson y cols. (14), han llevado a cabo una revisión novedosa en la que se abren nuevas líneas de investigación en etiopatogenia. Estos autores realizan un modelo de supresión genética en peces zebra afectados por la mutación *gridlock*, que afecta al gen *hey2*, que altera el flujo aórtico de igual manera que se observa en seres humanos con coartación. Peterson y cols. no actúan directamente sobre el gen afectado, sino que lo hacen a través de una serie de compuestos que regulan la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. Este factor parece tener un importante papel en la formación de la aorta, estimulando la adecuada migración de los angioblastos a la línea media embrionaria, antes de la formación de la aorta normal. La activación de la vía de este factor de crecimiento es, por sí sola, un potente regulador en la migración y especificación de los angioblastos lo que permite la supresión del fenotipo *gridlock*. La supresión del fenotipo podría ser de gran utilidad en el tratamiento de síndromes complejos que afectan al arco aórtico, sin que se precise la actuación directa sobre el gen afectado.

Dentro de los síndromes genéticos conocidos, el descrito asociado a coartación de aorta de forma clásica, ha sido el síndrome de Turner, cuya prevalencia en pacientes mujeres con esta malformación cardíaca se ha estimado en un 5,3% (15); las series que analizan las malformaciones cardiovasculares en mujeres con este síndrome describen que la coartación de aorta y /o VAB suponen el 50% de las anomalías cardiovasculares de esta enfermedad. Otros síndromes genéticos, en los que se puede encontrar esta cardiopatía de manera menos frecuente, son la microdelección del 22q11(16), las trisomías 18, 21 y 13, así como el síndrome de Williams.

I.I.III Historia

Aunque la corrección de la coartación de aorta, como la mayoría de las técnicas de cirugía pediátrica, se describe a partir del siglo XX como rama de la cirugía general, muchas de las malformaciones cardíacas ya habían sido descritas en los siglos XVII y XVIII, a través de autopsias que aportaron un gran conocimiento de la anatomía y las malformaciones humanas. Cabe destacar, por su gran contribución, la figura de Giovanni Battista Morgagni, quien tuvo un papel muy importante en el posterior desarrollo de la cirugía pediátrica. Italiano de nacimiento, con su obra *“Cinco libros sobre la localización y causas de las enfermedades, por investigación anatómica (De sedibus et Causis morborum per anatome Indagatis, 1761)”*, detalla paralelamente los síntomas clínicos y los hallazgos de las autopsias. Entre otras enfermedades, describe los principales hallazgos anatómicos de la coartación de aorta en un paciente con graves síntomas respiratorios asociados a un gran ventrículo (17).

Meckel, en 1750, y M. París, en 1791, describieron hallazgos similares. Cabe destacar la contribución del último por el descubrimiento de unas *“grandes arterias intercostales”* en la coartación. La importancia de este descubrimiento a la clínica de los pacientes con coartación de aorta fue confirmada por Albrech Meckel III, A Reynaud y J. Jordan entre 1827 y 1830. En 1903, Bonnet describió una serie de nuevos casos de coartación de aorta y clasificó las coartaciones según fueran del niño o del adulto sentando las bases de los conocimientos actuales.

Ya en el siglo XX, Craaford, en 1944, describe la primera técnica quirúrgica para tratar esta entidad (18) basándose en parte en los conocimientos aportados por Gross quien, en 1938, realiza la primera resección ductal (19) y aporta un gran conocimiento del clampaje aórtico

en experimentación animal y acerca de efectos secundarios de esta técnica como la paraplejia. Tras un entrenamiento en la resección vascular y en la resección ductal, intervino a dos pacientes, un niño de 12 años y un adulto de 27, sin complicaciones derivadas del clampaje vascular. Craadford había concluido previamente que muchos de estos pacientes, al tener circulación colateral, no sufrían las complicaciones derivadas de esta técnica. Kirling, ya en 1952, describe la primera técnica quirúrgica de corrección de coartación en niños, en un paciente de 10 años y destaca que la reparación quirúrgica en pacientes de corta edad es necesaria y posible si el paciente entra en insuficiencia cardíaca (20).

I.I.IV Prevalencia

En un metaanálisis disponible en la literatura sobre la prevalencia de las cardiopatías congénitas a escala mundial (21), se describe un aumento en la prevalencia en recién nacidos a lo largo de los últimos 100 años; se estima un total de cardiopatías congénitas de 8,2 por cada 1.000 recién nacidos vivos. Entre éstas, la prevalencia mundial de la coartación de aorta se ha calculado en 0,34 afectados por cada 1.000 recién nacidos vivos, sin cambio en esta medida a lo largo de los años pero sí con variaciones geográficas: es menos frecuente en el continente asiático y más frecuente en la raza blanca.

Estudios posteriores, limitados a la última década, han demostrado una tendencia a una disminución significativa de la prevalencia de cardiopatías congénitas graves en recién nacidos vivos. Este hecho se atribuye a la mejora de sensibilidad de la ecografía prenatal y al acceso a las unidades de medicina perinatal, que dan lugar en ocasiones a una interrupción legal del embarazo (ILE), lo que provoca un cambio en la prevalencia de determinadas cardiopatías en los recién nacidos vivos. Entre las diferentes cardiopatías estudiadas, se ha demostrado una disminución significativa de la prevalencia de la Tetralogía de Fallot, el ventrículo izquierdo hipoplásico y la atresia pulmonar; no así en la interrupción del arco aórtico, dato que coincide con los estudios previos, en los que la prevalencia de la patología del arco aórtico permanece constante a lo largo de los años (Tabla 2) (22). La coartación de aorta es más frecuente en varones y constituye la cuarta cardiopatía más frecuente que precisa cateterismo o cirugía durante el primer año de vida (5).

Tipo cardiopatía	1999-2000 n (%)	2001-2002 n (%)	2003-2004 n (%)	2005-2006 n (%)	2007-2008 n(%%)	Valor p
Tetralogía de Fallot	684 (38,1%)	622 (37,8%)	608 (34,7%)	588 (35,6%)	582 (34,1 %)	0,001
Truncus arterioso	402 (22,6%)	372 (21,2%)	382 (20,7%)	364 (19,6%)	328 (18,1%)	0,02
TGA	368 (20,7%)	402 (22,6%)	396 (21,9%)	392 (20,4%)	496 (20,5%)	0,3
Doble salida de VD	306(17,2%)	332 (18,6%)	296 (17,4%)	310 (17,1%)	388 (18%)	0,5
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	244 (13,8%)	226 (12,6%)	212 (11,7%)	188 (9,8%)	194 (8,8%)	0,001
Atresia pulmonar	216 (12,1%)	196 (10,9%)	184 (10,2%)	176 (9,5%)	192 (9,6%)	0,01
Atresia tricuspídea	188 (10,6%)	176 (9,8%)	198 (10,3%)	202 (10,4%)	242 (9,9%)	0,1
Patología arco aórtico	184(10,4%)	212 (9,8%)	196 (10,1%)	188 (9,9%)	264 (10,4%)	0,09
Anomalía de Ebstein	132 (7,4%)	142 (7,9%)	152 (7,7%)	198 (7,1%)	202 (0,2)	0,07
DVA	102 (5,7%)	110 (6,1%)	106 (5,9%)	138 (6,1%)	198 (5,7%)	0,2
Ventrículos únicos	92 (5,2%)	96 (5,4%)	92 (5,5%)	96 (5,9%)	122 (5,2%)	0,4
ccTGA	74 (4,2 %)	82 (4,6%)	81 (4,3%)	84 (4,4%)	106 (4,9%)	0,2
Cardiopatías totales	2992 (168,9)	2958 (161,5)	2844 (157,1)	2864 (138,7)	2634 (129,3)	0,03
Número de nacimientos	1.772.012	1.786,442	1.804,946	1.923,734	2.409,774	

Tabla 2. Cambio de prevalencia de cardiopatías congénitas en la última década.

TGA: transposición de grandes arterias; VD: ventrículo derecho; DVA: drenaje venoso anómalo; ccTGA: transposición congénitamente corregida. Modificado de Egbe (22).

I.I.V Fisiopatología y presentación clínica

La fisiopatología y la afectación clínica de esta enfermedad dependen del grado de obstrucción, de la permeabilidad del ductus arterioso, del desarrollo de colaterales y de la presencia o no de lesiones cardíacas concomitantes. En épocas precoces de la vida, la mayoría de los pacientes con coartación de aorta debuta con clínica de insuficiencia cardíaca, más o menos acusada según el grado de estrechamiento aórtico, la persistencia del ductus arterioso o la presencia de colaterales. En la etapa neonatal, el cierre del ductus arterioso puede provocar una disminución brusca de la perfusión sanguínea de hemicuerpo inferior con acidosis y disfunción ventricular por varios mecanismos; en algunos pacientes, cuando la obstrucción es muy grave, la mayoría de la perfusión del hemicuerpo inferior es dependiente del ductus y la insuficiencia cardíaca se instaura por disminución del flujo, junto con el aumento brusco de postcarga que el ventrículo izquierdo, aún en adaptación a la vida postnatal, no puede afrontar.

Otros casos, pese a que no presentan inicialmente una disminución grave del calibre del vaso -bien por oclusión del vaso por tejido ductal o bien por tracción mecánica de la ampolla ductal tras el cierre- se origina una disminución del diámetro efectivo del vaso. Ello genera un aumento del estrechamiento aórtico y del gradiente de presión que desencadena una disfunción ventricular grave. En todos estos casos, se produce un aumento de la presión telediastólica ventricular izquierda y de la presión auricular izquierda, lo que puede aumentar el cortocircuito de un posible foramen oval concomitante. El paciente aparece clínicamente en shock cardiogénico y precisa, antes de la cirugía, medidas de reanimación, intubación, instauración de inotrópicos y perfusión de prostaglandinas dirigida a intentar reabrir el ductus arterioso para mejorar la perfusión sanguínea con una fuente de flujo adicional. Esta situación de insuficiencia cardíaca

previa a la cirugía puede ensombrece el pronóstico final de estos pacientes, que no suelen haber desarrollado circulación colateral en la vida fetal.

El cierre del ductus arterioso no siempre desencadena una insuficiencia cardíaca inmediata, pero el aumento de postcarga al que se somete al ventrículo izquierdo en esta situación raramente es soportable durante un periodo prolongado de tiempo (23). Los neonatos, lactantes y niños de corta edad, en los que la coartación se instaura más lentamente, suelen debutar con pulsos femorales ausentes, síntomas de insuficiencia cardíaca o soplo.

En los casos en los que la coartación de aorta se asocia a CIV, la clínica puede ser más sutil; este defecto mantiene elevada la presión pulmonar y el gradiente de presión puede ser menor. En estos niños, el cierre del ductus y la disminución de presión pulmonar a las semanas de vida dan lugar a una situación de edema pulmonar, hipoperfusión sistémica y fracaso ventricular por sobrecarga de volumen. Por último, cuando la coartación de aorta se asocia a lesiones complejas, la insuficiencia cardíaca se instaura en las primeras semanas de vida y el grado de hipoplasia aórtica suele ser mayor debido a alteraciones de flujo en la vida fetal (24).

En la infancia tardía, adolescencia, vida adulta, o en épocas precoces de la vida siempre y cuando el desarrollo de colaterales haya sido adecuado, el diagnóstico de la coartación de aorta puede ser casual o con sintomatología variada de una gravedad leve o moderada. La obstrucción al flujo sistémico provoca un aumento de la presión del ventrículo izquierdo y su hipertrofia concéntrica; la principal repercusión hemodinámica es la hipertensión arterial de miembros superiores junto con la disminución de flujo de los

inferiores. Los pacientes debutan con soplos cardíacos, disminución de pulsos femorales, cansancio o dolor de piernas, fatiga o intolerancia al ejercicio, disminución de temperatura de miembros inferiores e hipertensión de miembros superiores. También pueden aparecer síntomas y signos graves como disección o ruptura aórtica, endocarditis, retinopatía hipertensiva y aneurismas/hemorragias subaracnoideas (25).

La insuficiencia cardíaca, en la coartación de aorta aislada, tiene una distribución bimodal según la edad; es infrecuente entre los 1-30 años y se desarrolla en aproximadamente un 65% de los pacientes que sobreviven más de 40 años. Este periodo, junto con el primer año de vida, constituye el momento en el que es más frecuente el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en esta enfermedad.

I.I.VI Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico puede ser clínico pero, la mayor parte de las veces, la práctica clínica habitual se debe acompañar de pruebas complementarias. En el caso del electrocardiograma y la placa de tórax, incluso si muestran diferentes alteraciones, raramente son pruebas de alta especificidad para el diagnóstico de esta patología. De hecho, el electrocardiograma suele ser normal. En el neonato con coartación, se observa un predominio del ventrículo derecho mientras que, en los lactantes y niños mayores que padecen coartaciones leves o moderadas, nos podemos encontrar un electrocardiograma normal; en las graves, un crecimiento del ventrículo izquierdo. El registro electrocardiográfico aporta información de lesiones asociadas concomitantes como la hipertrofia del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar, o bien un patrón de hipertrofia del ventrículo izquierdo, acompañado de alteración de la repolarización, en pacientes con estenosis aórtica concomitante.

Si el paciente debuta con insuficiencia cardíaca, como es el caso del neonato o el lactante con una coartación severa, en la radiografía de tórax podemos observar cardiomegalia radiográfica acompañada de signos de hiperaflujo o congestión pulmonar. En el niño y el adolescente, la placa de tórax puede variar desde la normalidad hasta presentar escotaduras costales en la porción inferior de las costillas a causa de la dilatación de arterias intercostales. Estas indentaciones costales no suelen estar presentes en niños menores de 5 años, por desarrollo insuficiente de la circulación colateral, y se van marcando según avanza la edad del paciente (Figura 2).

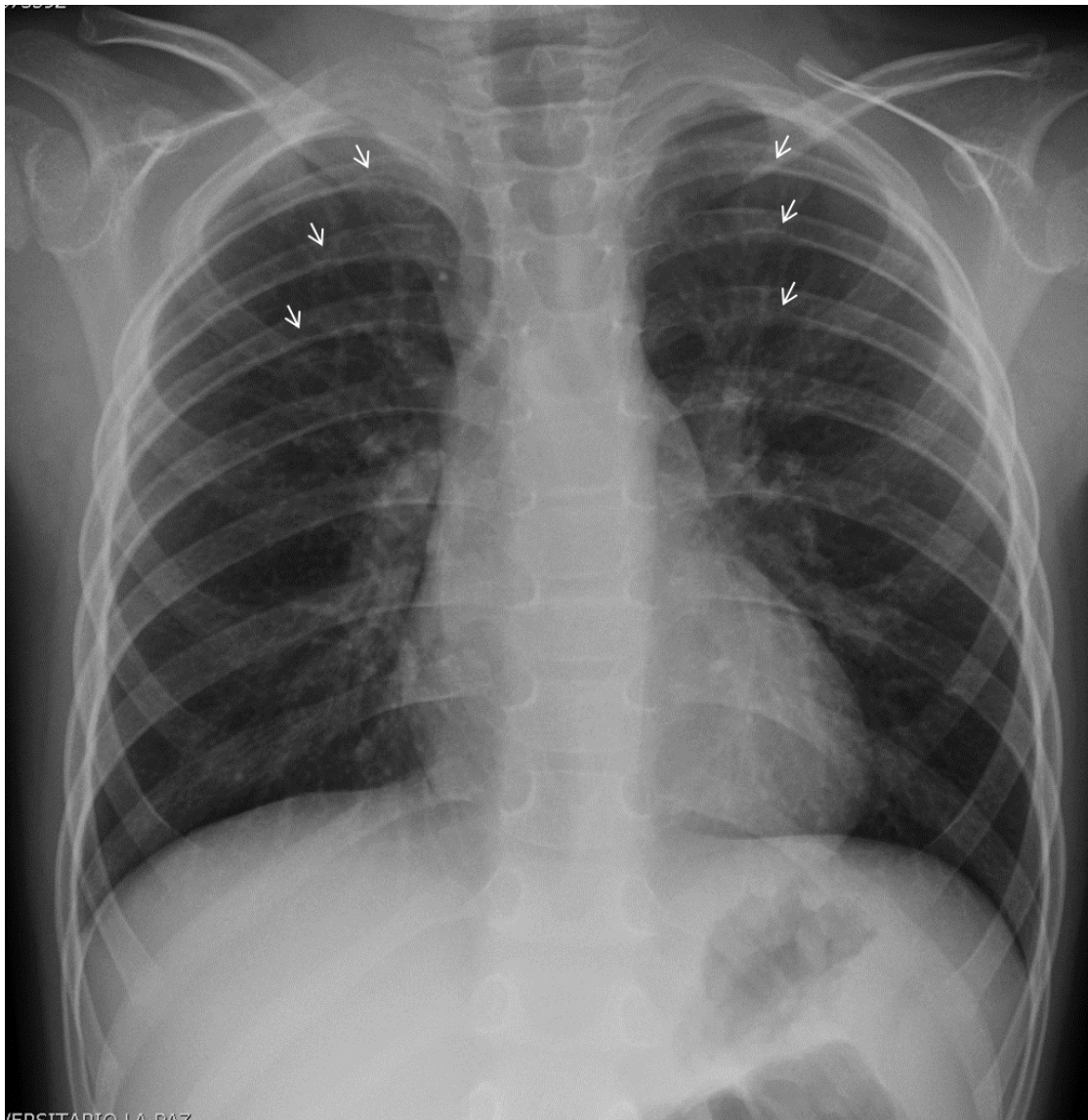


Figura 2. Radiografía de tórax en paciente con coartación de aorta y muescas costales características (flechas)

La ecocardiografía permite el diagnóstico de la mayoría de los casos de coartación; en la infancia, muchos de los pacientes son intervenidos sin que sea necesario recurrir a otras pruebas de imagen. La proyección supraesternal aporta imágenes claras del arco aórtico en todos sus segmentos, con información de la anatomía de la aorta ascendente, arco transversal proximal y distal, istmo aórtico y aorta descendente. Con esta proyección, se visualiza en la mayoría de los pacientes la localización exacta de la disminución del calibre del vaso, la posible hipoplasia del arco concomitante y la aceleración del flujo sanguíneo en la obstrucción por doppler color. La estimación del gradiente mediante doppler y la prolongación diastólica informan de la gravedad de la lesión. Este último signo ecocardiográfico no solo se determina en la aorta torácica descendente, sino también en la aorta abdominal donde el flujo se encuentra disminuido de amplitud en los pacientes con coartación grave. La presencia de colaterales se determina por doppler color o doppler pulsado; su existencia disminuye el gradiente doppler determinado por ecocardiografía. Por esta razón, el gradiente de manera aislada no se puede utilizar para estimar la gravedad de la lesión y de ahí que la prolongación diastólica esté descrita como el signo más fiable de coartación o recoartación relevante (Figura 3 y 4). La ecocardiografía aporta además el diagnóstico de lesiones cardíacas asociadas, de especial importancia y muy frecuentes en el caso de pacientes de corta edad (26).

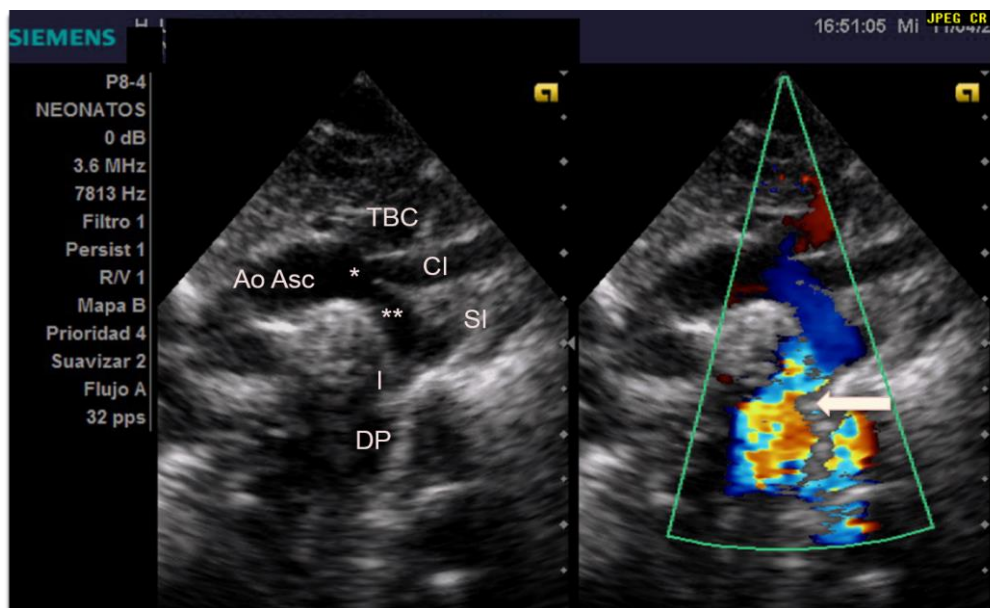


Figura 3. Anatomía del arco aórtico en proyección supraesternal eje largo modo bidimensional y doppler color. Obsérvese cómo, distal a la subclavia izquierda, existe una muesca posterior que disminuye el calibre ístmico y produce un flujo turbulento (flecha blanca). Ao Asc: aorta ascendente; TBC: tronco braquiocefálico; CI: carótida izquierda; SI: subclavia izquierda; *: arco transversal proximal; **: arco transversal distal

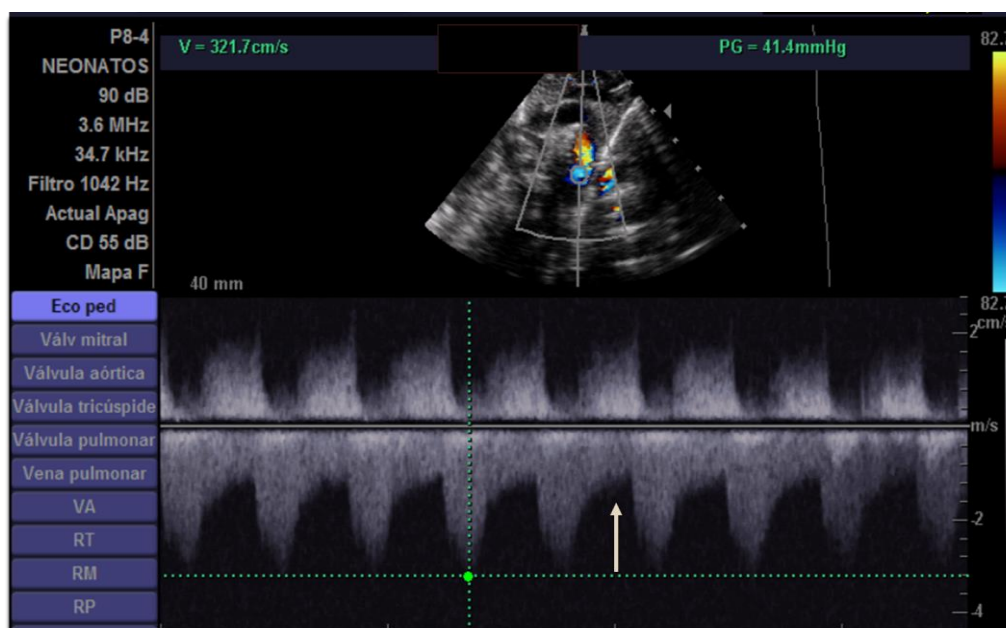


Figura 4. Prolongación diastólica en aorta torácica descendente (flecha blanca). Modo doppler continuo en la zona anatómica de la coartación.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas no invasivas para la evaluación de la aorta en adultos y, en algunos casos, en adolescentes y en niños. La RM se indica actualmente, no solo en adultos con sospecha de coartación no diagnosticada previamente, sino también en pacientes intervenidos en la infancia para el diagnóstico evolutivo de lesiones como los aneurismas o estenosis residuales. Estas técnicas aportan imágenes tridimensionales, similares a la visión anatómica del arco, así como información funcional (27) (Figura 5).

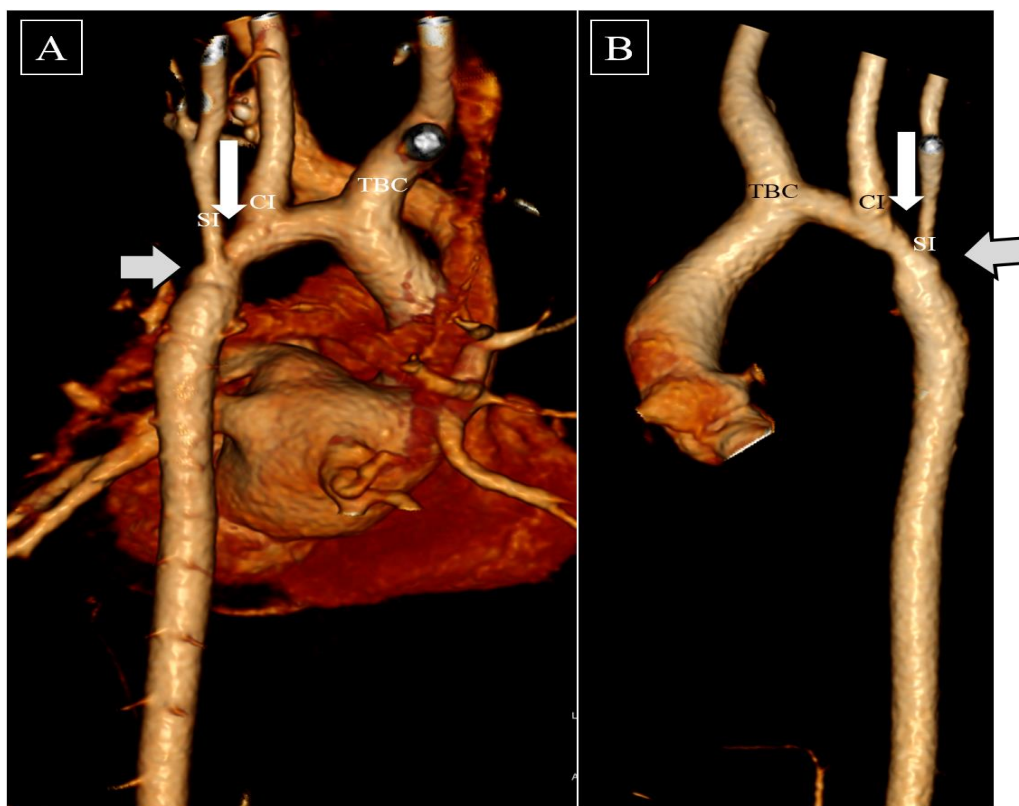


Figura 5. Reconstrucciones volumétricas del arco aórtico por TC. A: Visión posterior derecha. B: Visión posterior izquierda. Obsérvese la hipoplasia o disminución del calibre del arco transverso previa a arteria subclavia izquierda (flecha blanca) y la disminución del calibre a nivel del istmo aórtico posterior a este mismo vaso (flecha gris). TBC: Tronco Braquiocefálico; CI: Carótida Izquierda; SI: Subclavia izquierda

En la edad pediátrica, el tratamiento está indicado en presencia de fallo cardíaco cuando existe un gradiente pico a través de la coartación mayor a 20 mmHg (milímetros de mercurio) y/o en el caso de disminución del calibre aórtico significativa, con circulación colateral, que puede restar credibilidad diagnóstica al gradiente en aorta descendente. En la mayoría de los centros, el tratamiento en coartación nativa en edades precoces es quirúrgico y en los casos de recoartación se indica el tratamiento percutáneo con angioplastia con balón y/o implantación de *stent*. El tratamiento con cateterismo o percutáneo con angioplastia con balón en edad pediátrica -especialmente en menores de tres meses- es controvertido ya que se ha descrito una mayor aparición de aneurismas y de reestenosis respecto a las técnicas quirúrgicas (28). Pese a ello, existen grupos que insisten en que, incluso en menores de seis meses, es un procedimiento seguro y efectivo y que puede utilizarse como alternativa al tratamiento quirúrgico (29) o bien en niños con un alto riesgo quirúrgico -por situación clínica o peso muy bajo- en los que se sugieren procedimientos híbridos entre la cirugía y el cateterismo (30).

En el paciente adulto con coartación de aorta y anatomía favorable, el tratamiento percutáneo e implantación de *stent* en la zona coartada, se ha convertido en primera elección. Las indicaciones en el adulto y sus niveles de recomendación y evidencia se detallan en la tabla número 3.

Indicación	Clase de Recomendación	Nivel de evidencia
Pacientes con diferencia de tensión arterial >20mmHg entre miembros superiores e inferiores con independencia de los síntomas pero hipertensión arterial de miembros superiores, respuesta hipertensiva patológica durante el ejercicio o hipertrofia ventricular izquierda significativa, deben ser intervenidos	I	C
En pacientes hipertensos con disminución del calibre aórtico mayor o igual al 50% respecto al diámetro del calibre aórtico a nivel diafragmático, en RM, TC, o cateterismo, debe considerarse la intervención. (independientemente del gradiente de presión)	II a	C
Pacientes con disminución del calibre aórtico mayor o igual al 50% respecto al diámetro del calibre aórtico a nivel diafragmático, en RM, TC, o cateterismo, debería considerarse la intervención (independientemente del gradiente de presión y de la presencia de hipertensión)	II b	C

Tabla 3. Indicaciones en el paciente adulto de tratamiento de coartación de aorta.
Modificado de Warnes CA (26)

Las alternativas quirúrgicas implican un abordaje por toracotomía lateral -que intenta evitar la necesidad de circulación extracorpórea (CEC) y sus complicaciones- o la esternotomía media, que requiere el uso de CEC. La decisión entre un abordaje y otro es controvertido; el factor más limitante es la hipoplasia del arco trasverso proximal que se corrige mejor por esternotomía.

La técnica clásica de abordaje quirúrgico ha sido la toracotomía lateral con realización de una anastomosis termino-terminal y resección de la zona de la recoartación, del istmo y del tejido circundante, induciendo hipotermia ligera como mecanismo de protección medular. Esta técnica ha sido asociada a altas tasas de recoartación, especialmente en los casos en los que coexiste una hipoplasia del arco aórtico que puede dar lugar a una corrección quirúrgica parcial o incompleta. Por ello, se han desarrollado nuevas técnicas, como la ampliación con parche generalmente con Dacron, la ampliación con colgajo de subclavia (técnica de Waldhausen) o la anastomosis termino-lateral (avance aórtico) por esternotomía media (31). Las técnicas más utilizadas en niños son la anastomosis termino-terminal y la termino-terminal extendida, seguidas en un porcentaje significativamente menor por la ampliación del colgajo de subclavia, la aortoplastia con parche y la interposición de un conducto. En un análisis multicéntrico actual, de todas estas técnicas las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes fueron el quilotórax, la lesión del nervio laríngeo recurrente y el derrame pleural que requirió drenaje. La lesión de médula espinal se estimó próxima al 0% (32).

Actualmente y en la práctica diaria en niños, el tratamiento del arco aórtico se suele realizar, bien por toracotomía lateral -efectuándose una anastomosis termino-terminal con CEC- o por esternotomía media y avance

aórtico con necesidad de CEC. La toracotomía lateral se utiliza cuando existe una coartación ístmica acompañada o no de una hipoplasia del arco transverso distal. La esternotomía media está indicada si existe una hipoplasia del arco transverso proximal o el comprendido entre tronco braquiocefálico izquierdo y carótida izquierda, o bien cuando coexista alguna lesión cardíaca asociada que requiera intervención quirúrgica por esternotomía. En estos casos, se lleva a cabo un avance aórtico que consiste en la movilización y sutura de la aorta torácica descendente a la aorta ascendente, previa división del ductus arterioso y exéresis del tejido ductal evitando así la zona hipoplásica del arco transverso (Figura 6) (33).

La reconstrucción del arco por esternotomía se realizaba de forma clásica con hipotermia profunda y parada circulatoria que podía causar como efecto secundario una alteración en el desarrollo del sistema neurológico (34). Hoy en día existen técnicas de perfusión cerebral selectiva (PCS) que permiten eliminar o reducir la parada circulatoria pero que, pese a sus resultados prometedores, no han demostrado ser superiores a la corrección del arco por vía media con el uso de parada circulatoria.

En el análisis global de complicaciones el abordaje por esternotomía del arco aórtico está asociado a una mayor morbilidad, a un mayor número de días de estancia hospitalaria media y mayor lesión del laríngeo recurrente. Sin embargo, este abordaje se asocia a una menor tasa de recoartación tardía respecto a la toracotomía lateral (35).

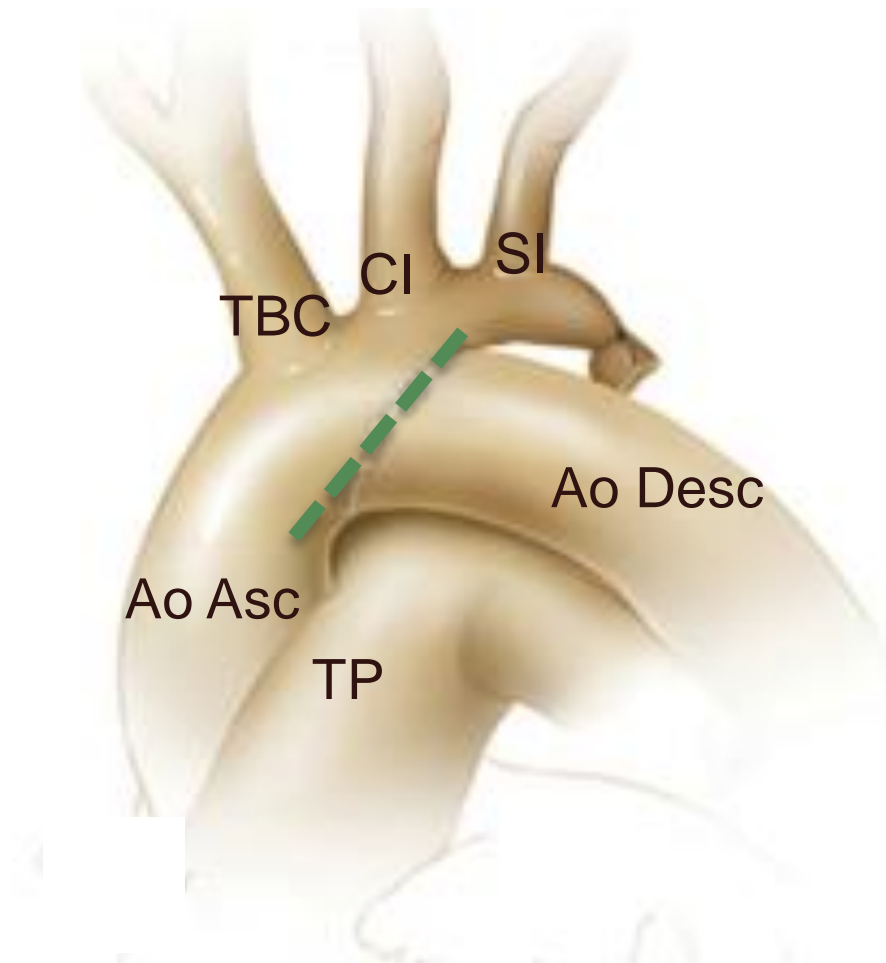


Figura 6. Avance aórtico. La aorta descendente (Ao Desc) es movilizada y suturada a la aorta ascendente (Ao Asc) (trazo discontinuo verde). TBC: tronco braquiocefálico; CI: carótida izquierda; SI: subclavia izquierda; TP: tronco pulmonar. Modificado de Mery CM (33)

En el paciente adulto con una coartación nativa, el tratamiento de elección es percutáneo, con angioplastia y colocación de *stent* (36). En los casos con anatomía no favorable para el tratamiento percutáneo, las técnicas quirúrgicas son similares a las del niño si bien se utiliza con más frecuencia que en niños la interposición de conductos protésicos.

I.I.VII Complicaciones y Mortalidad

La coartación de aorta no es una simple obstrucción mecánica de la aorta ya que, incluso después de una reparación quirúrgica efectiva, está asociada a una reducción en la esperanza de vida. La hipertensión arterial y la aterosclerosis son los principales determinantes de eventos cardiovasculares como la enfermedad coronaria, muerte súbita, infarto e insuficiencia cardíaca, relacionados con muertes prematuras.

Esta anomalía cardíaca se ha relacionado con disfunción arterial persistente, incluso tras reparación quirúrgica eficaz. La corrección quirúrgica precoz parece preservar las propiedades elásticas del vaso, pero no su reactividad ante diferentes estímulos como aumentos de flujo o a la nitroglicerina en los que se mantiene alterado incluso tras reparación precoz (37). Existen grupos de estudio que han analizado las propiedades elásticas de los segmentos aórticos previos a la reducción del calibre en neonatos antes y después de la reparación de la coartación. Tras comparar a estos pacientes con sujetos normales, dichos grupos determinan que la distensibilidad de estos vasos antes y después de la cirugía se encuentra disminuida respecto al grupo normal presentando las mismas características de elasticidad que los normales en la aorta abdominal, tanto antes de la cirugía como posteriormente. Esta circunstancia sugiere que esta reactividad anómala puede venir determinada por una hemodinámica alterada en la vida intrauterina y en las primeras semanas tras el parto, que no se consigue corregir totalmente incluso tras una reparación quirúrgica precoz. Se cree que independientemente del proceso intrauterino de formación cardiovascular mediado por genes, un flujo adecuado es necesario para una correcta formación de los vasos en los fetos. De acuerdo con esta teoría, la alteración del flujo podría alterar la expresión y

regulación genética de la formación cardiovascular y endotelial en la época fetal y los primeros meses de vida (38).

Esta reactividad alterada, junto con un mayor depósito de colágeno y la alteración de las células musculares de los vasos -especialmente en los segmentos previos a la coartación- está relacionada con el mecanismo etiopatogénico del desarrollo de la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria en los pacientes con coartación de aorta.

La distensibilidad alterada parece ser la base del desarrollo de hipertensión arterial tras la reparación quirúrgica de coartación, hipótesis que cuadra con el hecho de que esta hipertensión parece estar relacionada con la edad del paciente en el momento de la cirugía; cuanto más tardía, más desarrollo de hipertensión arterial y aparición de hipertensión arterial paradójica. El porcentaje de hipertensión arterial tardía varía según las series entre un 21% hasta un 75% de los pacientes, según la definición incluida en el artículo y las técnicas empleadas para su medición, relacionándose esta complicación con la edad tardía en la reparación quirúrgica, como se ha descrito antes.

La recoartación de aorta o disminución del calibre aórtico tras reparación se ha estimado en un 4%, 8% y 10% a los 10, 20 y 30 años respectivamente; la edad en el momento de la cirugía inferior a un año se ha relacionado como factor predisponente (39). La recoartación con necesidad de reintervención se eleva hasta un 31% a los 30 años de seguimiento en los pacientes intervenidos quirúrgicamente antes del año de edad. Este hecho se ha explicado por la presencia de tejido ductal y por un menor tamaño en la anastomosis. Tras el hallazgo de una recoartación de aorta, el tratamiento

de elección es el percutáneo con dilatación y, en casos de anatomía favorable, instauración de *stent* (36).

Aparte de la recoartación, las complicaciones de la pared de la aorta en el lugar de la reparación previa o a distancia han sido descritas tanto en pacientes con coartación intervenida como en pacientes con coartación leve no reparada; la incidencia de aneurismas en el sitio de la reparación es variable, desde el 5% hasta el 50%, especialmente en los casos con reparación quirúrgica con aortoplastia con parche pero también con las otras técnicas quirúrgicas, como intervención con colgajo de subclavia, anastomosis termino-terminal o conducto aórtico (40). Actualmente, se conoce que la coartación es una arteriopatía generalizada; Oliver y cols. describen -tanto en pacientes intervenidos con diferentes técnicas, tratados percutáneamente y no intervenidos con coartación leve- un 16% de aparición de aneurismas que precisan intervención quirúrgica, percutánea o producen la muerte del paciente como complicación. Destacan como los aneurismas no se producen exclusivamente en el sitio de la intervención previa, sino también a distancia, y se asocian de manera independiente con la presencia de una VAB y edad avanzada. En los menores de 20 años se describe un 3% de aneurismas que precisan actuación; en mayores de 39 años este porcentaje asciende a un 50% de los pacientes, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de la complicación entre los pacientes intervenidos quirúrgicamente, tratados de manera percutánea o no intervenidos (41).

En estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes intervenidos de coartación, la mortalidad varía según grupos; Toro-salazar y cols. (42) describen una mortalidad a los 10 años tras intervención del 5%, a los 20 años del 11% y del 21% a los 40 años tras reparación aórtica; la primera causa de muerte en su estudio fue la enfermedad vascular coronaria. La

edad en el momento de la cirugía fue determinante en el análisis de la mortalidad; los pacientes intervenidos entre el año y los cinco años de edad presentaron la menor tasa de mortalidad. En el análisis multivariable, las variables independientes relacionadas con la supervivencia a largo plazo fueron la edad en el momento de la reparación aórtica y el nivel de presión arterial en la primera visita postoperatoria. El género, tipo de reparación, presencia de VAB y la hipertensión arterial preoperatoria o paradójica tras la intervención no fueron variables predictivas de supervivencia.

El grupo de Brown y cols. (39) describen una mortalidad del 6% a los 10 años y del 13% y 27% a los 20 y 30 años, respectivamente. Este equipo coincide con lo publicado previamente al sostener que la edad superior a 20 años en el momento de la intervención quirúrgica, así como la presencia de hipertensión arterial se relacionan con una disminución de la supervivencia.

I. II Tendencia en el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas potencialmente letales

Los neonatos con malformaciones cardiovasculares, incluso con aquellas que requieren intervención quirúrgica los primeros 28 días de vida, pueden permanecer asintomáticos y por lo tanto ser dados de alta de la maternidad como si fuesen niños sanos. Durante los últimos 20 años, las cardiopatías menos diagnosticadas desde la maternidad, en estudios de malformaciones cardiovasculares potencialmente letales al nacimiento, son la coartación de aorta, la interrupción del arco aórtico, la estenosis aórtica y el drenaje venoso anómalo total (43). Existe una tendencia creciente al diagnóstico prenatal de lesiones potencialmente letales y de las que precisan cirugía de hasta el 20%; los avances diagnósticos y de formación médica han dado lugar a un aumento de casos diagnosticados en el periodo neonatal inmediato, antes de que el niño llegue al ámbito familiar fuera de un entorno hospitalario y se deteriore. El número de pacientes con lesiones potencialmente letales dados de alta de la maternidad sin diagnóstico ha disminuido de un 30% a un 25% en los últimos años (Figura 7).

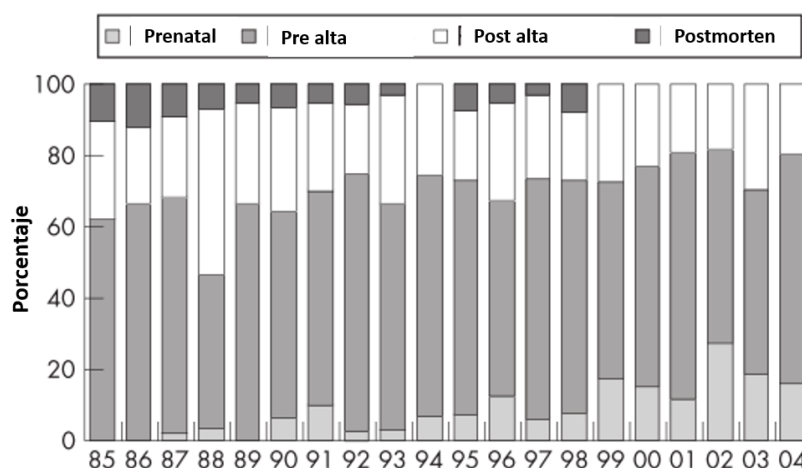


Figura 7. Evolución del momento del diagnóstico de lesiones cardíacas potencialmente letales desde 1985 a 2004. Modificado de Wren C (43).

En esta tendencia creciente al diagnóstico prenatal, la incorporación de nuevos planos en el despistaje obstétrico como el plano tres vasos tráquea (3VT) ha tenido un papel crucial; la realización de este nuevo plano ecográfico permite la visualización directa simultánea del arco ductal, del arco aórtico, su relación con la tráquea y la observación de la cava superior a la derecha y anterior a la tráquea. Estos tres vasos están dispuestos de forma oblicua con la arteria pulmonar en la posición más anterior, la vena cava superior en la más posterior y la aorta en medio, normalmente a la izquierda de la tráquea. La arteria pulmonar se continúa con el ductus arterioso y aparece levemente más grande que la aorta, cuya posición es más central.

Una de las principales ventajas de este plano es la posibilidad que ofrece de comparar el arco ductal y el arco aórtico, tanto en ecografía bidimensional como con doppler; permite el estudio de potenciales flujos anómalos en ambos arcos y el uso por doppler color ayuda en la identificación cuando un vaso está dilatado, pequeño, o simplemente no existe. Por este motivo, con este plano se obtiene una mejor visualización del arco aórtico fetal que no se conseguía previamente con la visualización del arco en planos longitudinales, menos reproducibles y más dependientes de la postura fetal (44). (Figuras 8 y 9)

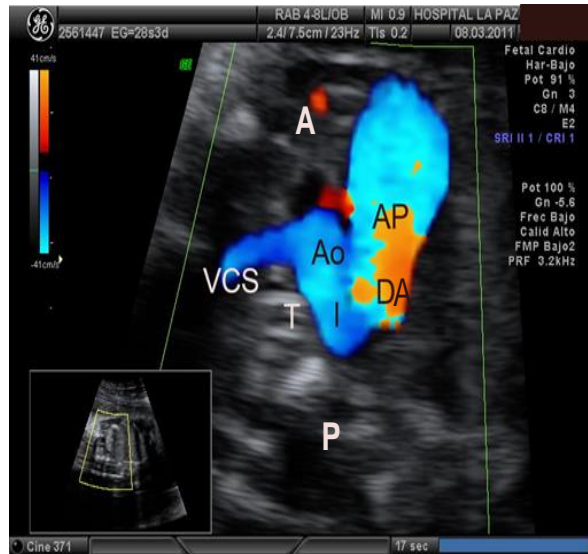


Figura 8. Plano tres vasos tráquea fetal (corte axial a nivel del mediastino). A: localización anterior; P: localización posterior; Ao: aorta; AP: Arteria pulmonar; I: istmo aórtico; DA: Ductus arterioso; VCS: vena cava superior; T: tráquea.



Figura 9. Plano longitudinal del arco aórtico fetal.
A: anterior; P: posterior; *: Aorta ascendente;
+: arco transverso; I: istmo aórtico.

I.III Antecedentes del estudio de coartación de aorta en la vida fetal

El número de coartaciones de aorta diagnosticadas en la actualidad en vida fetal varía notablemente entre centros, según su organización y la formación en ecocardiografía fetal y cardiopatías congénitas de su personal (45). El diagnóstico antenatal de coartación puede reducir la inestabilidad hemodinámica asociada al colapso cardiovascular que sufren los neonatos con el cierre abrupto del ductus arterioso; los pacientes con diagnóstico prenatal mantienen la permeabilidad ductal más tiempo y tienden menos a la inestabilidad hemodinámica lo que disminuye complicaciones asociadas como son las neurológicas. El diagnóstico en época intrauterina podría evitar parte de la mortalidad asociada a esta entidad, especialmente en neonatos dados de alta de la maternidad como aparentemente sanos (46). Hasta el momento, el diagnóstico de coartación de aorta en la vida intrauterina se ha basado en una serie de parámetros anatómicos y funcionales que exponemos a continuación.

I.III.I Desproporción de cavidades derechas/izquierdas

La desproporción a favor de cavidades derechas respecto a las izquierdas en la vida fetal se ha asociado al desarrollo postnatal de coartación de aorta. Este hallazgo, aun descrito por varios estudios, es un dato difícil de analizar en la práctica clínica ya que en el feto normal, según avanza la gestación, existe un predominio fisiológico de las cavidades derechas. Por tanto, al analizar este parámetro nos encontramos con un solapamiento de los valores normales y patológicos. Los estudios en los que se analiza el predominio del ventrículo derecho, con observación de sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de coartación de aorta (47), encuentran una sensibilidad moderada, en torno al 60%, con un VPP bajo, del 33%. En estos trabajos se destaca que aunque la aparición de la

desproporción en la vida fetal predice lesiones cardíacas ductus dependientes, este dato sufre una elevada tasa de falsos positivos, especialmente en el tercer trimestre.

Jung y cols. (48) publicaron un estudio en el que analizaron la desproporción de cavidades cardíacas derechas/izquierdas. Cuando el ratio ventricular fetal derecha/izquierda o ratio de las válvulas tricuspídea/mitral (ratio T/M) y/o anillo pulmonar/aórtico (ratio P/Ao) fue mayor de 1,5, encontraron una relación significativa con el desarrollo de cardiopatías congénitas en la época postnatal, entre ellas la coartación de aorta. Este trabajo halla una relación significativa entre el momento de aparición de la desproporción y el desarrollo de coartación de aorta; cuanto más precoz fue la aparición de la desproporción más probable fue el desarrollo de esta patología, mientras que los fetos que comenzaron con la desproporción en el tercer trimestre fueron normales en un 80 % de los casos. En el 60% de los diagnosticados de desproporción en el segundo trimestre se confirmó la coartación de aorta postnatalmente; en aquellos que debutaron en el tercer trimestre, en el 10%. Estos hallazgos confirmaron lo descrito por Sharland, que estableció que existía un solapamiento importante de los datos patológicos con los de fetos normales, al utilizar la variable de la desproporción ventricular fetal, especialmente en el tercer trimestre, lo que dificulta al clínico la interpretación de esta desproporción (49). Este predominio de cavidades derechas en la vida fetal se ha relacionado no solo con la coartación de aorta, sino con otras cardiopatías; se describe este hallazgo asociado a la presencia de ductus, comunicación interventricular y a la presencia de vena cava superior izquierda. También se ha relacionado este signo con patología sistémica no cardíaca -y por tanto a excluir- del tipo crecimiento intrauterino retardado (CIR), aneurismas de venas de Galeno (50) y anemias fetales.

I.III.II Hipoplasia aórtica en la vida fetal

Debido a que la desproporción de cavidades derechas/izquierdas fetal presenta una sensibilidad moderada y una especificidad pobre, los diferentes estudios han investigado estrategias para mejorar estos dos parámetros en el diagnóstico prenatal de las anomalías obstructivas del arco aórtico. En los últimos años, la investigación se ha centrado en el estudio de la hipoplasia aórtica; esta condición se asocia en un elevado porcentaje a las coartaciones fetales y del neonato, en contraposición a las del niño mayor o las del adulto (7). En este intento de analizar la hipoplasia aórtica fetal se han centrado varios grupos en los que se estudia el istmo aórtico y el arco transversal en la época fetal, mediante la creación de nomogramas de los mismos en el embarazo. El grupo Hornberger y cols. (51) describieron por primera vez nomogramas de medidas de arco aórtico en ecocardiografía fetal en humanos a lo largo del segundo y tercer trimestre; los trabajos previos se basaban en datos de estudios de animales o de fetos humanos tras la autopsia, mientras que ellos realizan medidas del anillo valvular aórtico, de la aorta ascendente, transversal tras la salida de carótida izquierda, del istmo y la aorta descendente en el feto. Estos autores describen que el arco aórtico en humanos, en la vida fetal, sufre unafilamiento o disminución progresiva de diámetro desde el área valvular hasta el istmo aórtico, zona más hipoplásica y por tanto más sensible a la disminución de flujo y de calibre. En los fetos en los que en la época postnatal se comprueba la coartación de aorta, se observan unos valores de istmo aórtico -y de manera frecuente de arco transversal- que se encuentran por debajo de lo descrito como normal para la edad gestacional correspondiente (Figura 10).

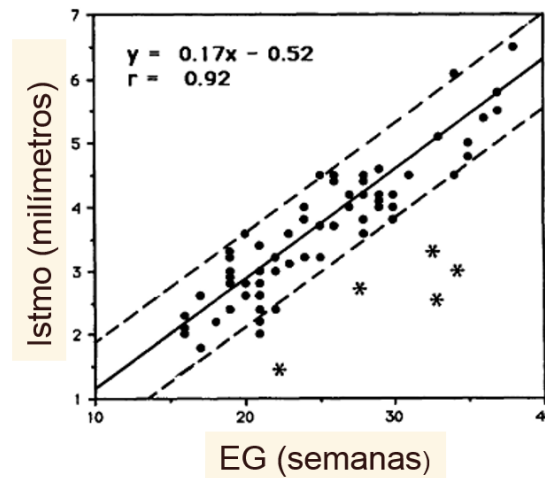


Figura 10. Nomograma de istmo aórtico en milímetros según edad gestacional (EG). Línea continua percentil 50, discontinuas p3 y p97.

*: Fetos con coartación postnatal. Modificado de Hornberger (51)

Los autores citados más arriba coinciden en este hecho con lo publicado por Rudolph en estudios animales, que sostiene que el istmo aórtico fetal recibe tan solo un 10% del gasto cardíaco. Este dato se relaciona con una sensibilidad de esta zona aumentada tanto a reducciones, no solo de calibre, sino también de flujo, y por ello es la zona del arco que es necesario estudiar cuando se sospecha una coartación de aorta intrauterina (52).

Sin embargo, aunque otros autores destacan el uso de los nomogramas de arco aórtico fetal para el estudio de las anomalías obstructivas, resaltan que estas herramientas, aplicables a una determinada población, pueden no ser de aplicación en otras, con diferencias entre los valores considerados como normales y los patológicos, según la población estudiada. Noomcharoen (53) describe que los fetos tailandeses normales presentan valores más bajos en estos nomogramas, respecto al grupo de Hornberger con diferencias estadísticamente significativas; dos de los cinco fetos con

coartación, dentro del estudio de Hornberger, presentaron valores de istmo aórtico descritos como normales en los fetos tailandeses.

Pasquini y cols. (54) aportaron un estudio de fetos, de 18 a 37 semanas de gestación, con realización de medidas tanto del ductus arterioso como del istmo aórtico destinado a la elaboración de z-scores (disponibles en internet). Estos investigadores relacionan ambas medidas, tomadas tanto del plano 3VT como desde planos longitudinales, con las semanas de edad gestacional y con la longitud del fémur fetal. Describen cómo el plano tres vasos tráquea evita en la medición del istmo aórtico el error que podemos cometer en los planos longitudinales, debido a la superposición del ductus arterioso, y estudian la relación o ratio istmo/ductus (I/D), medida de desproporción del calibre del istmo aórtico respecto al ductus, en estos fetos y su relación con las semanas de edad gestacional. A su vez, observan una relación istmo/ductus que se mantiene relativamente constante a lo largo del embarazo en fetos normales con valores con un intervalo de confianza del 95% entre 0,74-1,23. Cuanto más alejado o inferior del 1, más probable es la patología obstructiva del arco aórtico, pero los autores destacan que incluso con este ratio puede existir un cierto grado de solapamiento de los valores entre fetos normales y fetos con coartación (Figura 11).

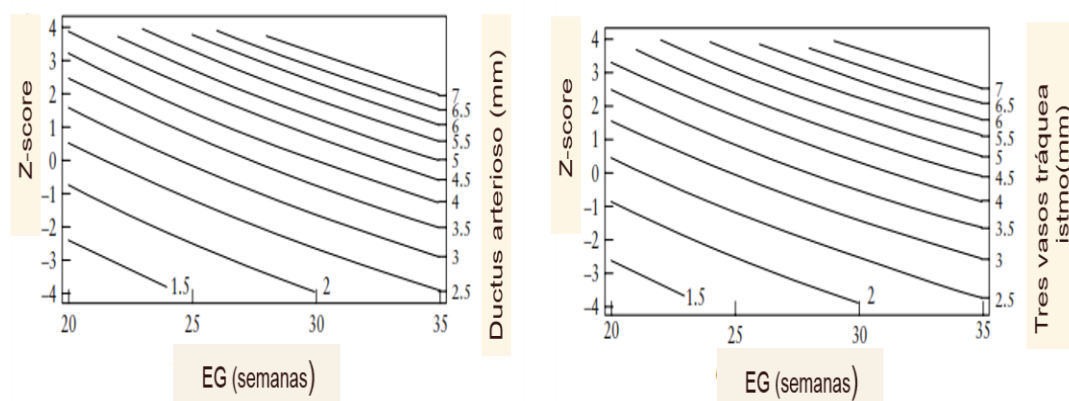


Figura 11. Z-scores de istmo aórtico y ductus arterioso medido en plano tres vasos tráquea según edad gestacional. Modificado de (54)

El mismo grupo de investigadores (55) -en un estudio posterior- comprobó la aplicación de estos z-scores previamente descritos en otro grupo de fetos de la población general y en un grupo de fetos en los que se confirmó la coartación de aorta. En este trabajo, la mayor parte de los fetos con coartación presentan un ratio I/D inferior a 0,74, este ratio, así como el uso del z-score del istmo, permiten una buena diferenciación entre los fetos normales y los fetos con sospecha de coartación. (Figura 12.)

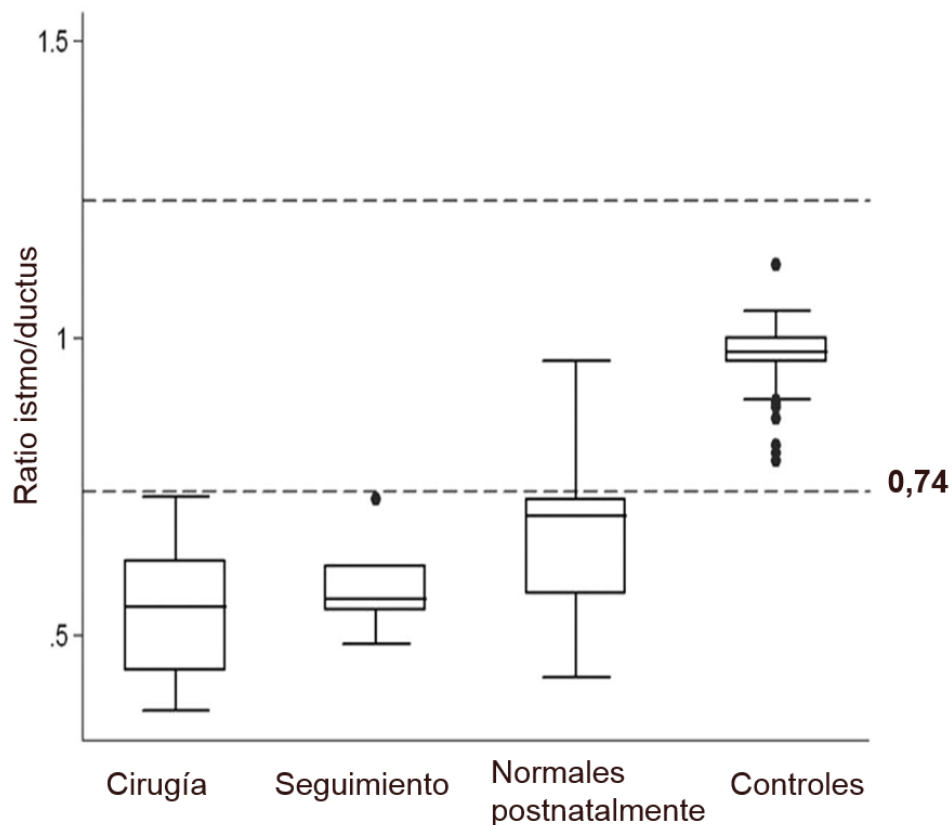


Figura 12. Ratio I/D en fetos con sospecha de coartación que precisan cirugía postnatalmente/seguimiento o alta (falsos positivos) versus fetos controles. Modificado de Matsui (55)

Gómez y cols. (56) aportan el uso de cuatro parámetros al estudio de la sospecha prenatal de coartación de aorta: describen la utilización del z-score de la aorta ascendente, el z-score del istmo y el ratio de la válvula pulmonar/válvula aórtica asociados con la edad gestacional como una combinación de alta especificidad para el diagnóstico prenatal de esta anomalía. Los fetos con coartación presentaron z-scores de aorta ascendente e istmo aórtico inferiores y ratio válvula pulmonar/válvula aórtica mayores respecto al grupo sin coartación. Este grupo excluyó fetos con CIV grandes, anomalías genéticas o crecimientos intrauterinos retardados(56). Posteriormente, estos investigadores analizaron los diferentes parámetros según la edad gestacional (57) en fetos con coartación confirmada respecto a falsos positivos. En fetos con edad gestacional inferior a 28 semanas describen el uso del z-score del istmo y de la aorta ascendente: en los fetos con coartación confirmada, estos parámetros fueron inferiores y los ratios tricúspide/mitral y válvula pulmonar/aorta ascendente significativamente mayores. En los fetos con edad gestacional superior o igual a 28 semanas, estos autores proponen el uso del ratio tricúspide/mitral y válvula pulmonar/anillo aórtico. En su estudio, el grupo de falsos positivos tardíos presentaron z-scores del istmo aórtico inferiores al grupo de falsos positivos precoces (menores de 28 semanas de edad gestacional) debido a un predominio de cavidades derechas y del ductus en el tercer trimestre y a un menor crecimiento del istmo aórtico en estas últimas semanas del embarazo.

En la predicción neonatal de coartación con necesidad de cirugía neonatal, el grupo londinense (58), que previamente había descrito los z-scores en población normal, propone una combinación de parámetros que puede aumentar la precisión del diagnóstico intrauterino: el uso del z-score de istmo, un ratio istmo/ductus inferior a 0,74, y la presencia de una muesca

posterior y una alteración de flujo en el istmo aórtico. En el estudio de este grupo todos los fetos con coartación que precisaron cirugía presentaron un ratio istmo/ductus inferior a 0,74 en la última ecocardiografía previa al nacimiento; los fetos que inicialmente tuvieron medidas de istmo pequeñas pero que a lo largo de la gestación se normalizaron no requirieron cirugía neonatal en ningún caso. Pese a ello, en este trabajo, no encuentran diferencias en la capacidad de predicción de la coartación con el uso exclusivo de los parámetros de la primera ecocardiografía y la utilización de parámetros seriados a lo largo de la gestación.

En una línea diferente a estos trabajos centrados en la medida del istmo aórtico, aparece recientemente el trabajo de Durand y cols. (59) que afirma que la medida del anillo aórtico puede ser de gran ayuda en la predicción de la coartación de aorta en vida intrauterina: una válvula aórtica inferior a cinco milímetros a las 36 semanas de edad gestacional y/o un z-score del anillo aórtico bajo, junto con la visualización de un arco hipoplásico o más angulado de lo normal, se propone como una combinación de factores predictivos precisos del diagnóstico de coartación; con esta combinación el tanto por ciento de verdaderos positivos está estimada, en población no seleccionada, en coartación aislada en un 65% y en coartación con CIV del 74% (59). En la investigación directa de la forma del arco en vida intrauterina se añade el estudio del ratio o índice carotídeo/subclavia (CS) – calibre aórtico en milímetros a nivel de la subclavia dividido por la distancia entre la carótida y la subclavia izquierda- como reflejo de un arco transversal largo. Los fetos en los que posteriormente se comprueba la coartación de aorta presentan valores menores de este índice respecto a aquellos en los que se comprueba un arco normal (60).

I.III.III Lesiones cardíacas anatómicas y cambios hemodinámicos asociados a la coartación de aorta en la época fetal

Ciertas lesiones cardíacas como la CIV, la VAB y la presencia de una vena cava superior izquierda (VCSI) -que en vida intrauterina se caracterizan por reducir el flujo total que recibe la aorta ascendente e istmo aórtico- han sido descritas asociadas o incluso como propulsoras de la coartación de aorta en la vida fetal. La reducción del flujo en el istmo aórtico y en la aorta ascendente puede dar lugar a una hipoplasia ístmica y a una hipoplasia del arco aórtico (61).

Una VCSI en la vida fetal se asocia a un alto porcentaje de anomalías cardíacas-80%-y extracardíacas; entre las primeras se hallan las anomalías obstructivas izquierdas y la coartación de aorta. Pasquini (62) describió que al drenar la VCSI en el seno coronario podría reducir la superficie de la mitral con una reducción del flujo de estructuras izquierdas y del istmo aórtico que provoca el desarrollo de hipoplasia aórtica y coartación de aorta. Sin embargo, artículos recientes describen la VCSI fetal como factor predisponente de desproporción ventricular con predominio del ventrículo derecho pero no de coartación. Esta desproporción puede estar influida por la dirección de la sangre que desde el seno coronario drena en la aurícula derecha con una dirección diferente a la normal lo que altera el cortocircuito fisiológico derecha-izquierda fetal. Esta alteración del cómputo total derecha-izquierda da lugar a un aumento del flujo a la válvula tricúspide y cavidades derechas con un crecimiento mayor respecto a las izquierdas(63).

Una CIV amplia en la vida intrauterina se ha relacionado con el desarrollo de coartación de aorta; en varios estudios se describe como uno de los

factores anatómicos que pueden predecir la lesión obstructiva y aumenta la sensibilidad del diagnóstico de coartación (59). El mecanismo patogénico es la reducción del flujo anterógrado que recibe el arco aórtico; está descrito que su presencia en vida intrauterina aumenta 1,4 veces la probabilidad de sufrir una coartación de aorta (55).

La VAB se asocia a la coartación de aorta en un elevado tanto por ciento. En el periodo fetal es difícil analizar su apertura por lo que se incluye en los estudios como “sospecha de bicúspide” cuando por ecocardiografía se observa una válvula engrosada, presenta un flujo alterado o una dilatación postestenótica de la aorta ascendente. La probabilidad de una coartación tras diagnóstico de una VAB fetal es elevada (64) y una válvula aórtica a las 36 semanas <5 mm ha sido descrita como un factor pronóstico de lesión obstructiva del arco (59).

Aparte de los factores predictivos anatómicos, existen factores funcionales que ayudan a predecir una coartación de aorta. En el feto, el cortocircuito normal a través del foramen oval es derecha-izquierda, y en el arco aórtico el flujo es anterógrado aportando a los troncos braquiocefálicos sangre oxigenada. El cortocircuito inverso a través del foramen oval y el flujo retrogrado en el arco aórtico han demostrado ser factores predictivos de lesión cardíaca izquierda. La alteración del cortocircuito del foramen oval está asociada a un aumento de la presión en la aurícula izquierda en presencia de la lesión obstructiva del arco. Quatermain (65) describió, asociado a esta alteración, una sensibilidad del 71% para la predicción de coartación de aorta. El flujo retrogrado en el arco aórtico en coartación se describe durante toda la diástole a diferencia del flujo retrogrado fisiológico del final de la gestación, protodiastólico, que se produce porque las resistencias placentarias al final de la gestación son superiores a las del ventrículo izquierdo fetal (66).

I.III.IV Predicción del tipo de cirugía correctora de coartación en la vida intrauterina

Desde otra perspectiva, la predicción en época fetal del tipo de cirugía que van a necesitar los fetos con coartación al nacimiento, ha sido poco descrita; en el estudio de Gómez y cols. los fetos que precisan un abordaje quirúrgico por línea media, esternotomía, frente a los que precisan una toracotomía lateral, tuvieron z-scores del istmo significativamente inferiores (67). El resto de variables cardíacas, anatómicas y funcionales, no fueron diferentes en los fetos con coartación que precisaron un tipo u otro de cirugía.

II JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha descrito previamente, la coartación de aorta se asocia a una reducción del calibre aórtico y a una desproporción de cavidades derechas respecto a las izquierdas en la vida fetal. La detección de esta desproporción y la sospecha del desarrollo de una coartación de aorta son esenciales en la exploración cardíaca fetal pues esta anomalía puede tener consecuencias fatales especialmente en la época neonatal. El uso del ratio istmo/ductus o lo que es lo mismo, la comparación directa del arco aórtico y del arco ductal en la vida fetal, ha demostrado ser un parámetro útil en la discriminación de fetos que van a desarrollar una coartación. Sin embargo hasta nuestro conocimiento y en el momento actual, no se han descrito puntos de corte de este ratio con su sensibilidad y especificidad asociada, lo que supone que el clínico -aun con el uso de este parámetro- en muchas ocasiones no puede diferenciar la desproporción patológica de la normal, especialmente cuando avanza la gestación. Esta ausencia de datos de especificidad produce que el diagnóstico de coartación de aorta, en la vida intrauterina, esté asociada a un elevado porcentaje de falsos positivos; es decir, fetos que no van a presentar una coartación de aorta y son sometidos a ecografías e ingresos innecesarios con la consiguiente ansiedad de los padres.

Respecto a la sensibilidad, problema esencial y más importante que la especificidad -ya que una sensibilidad baja en el ecocardiograma fetal se asocia a altas hospitalarias desde la maternidad de niños con coartación- solo está descrito hasta el momento un único punto de corte para el ratio istmo/ductus; en el presente estudio aportamos diferentes puntos de corte con análisis de sensibilidad y especificidad, no solo del ratio citado, sino de las diferentes variables utilizadas en la predicción prenatal de la coartación postnatal con análisis de la capacidad de precisión diagnóstica de cada una de ellas.

Por desgracia, gran parte de los estudios descritos previamente se basan en datos de poblaciones seleccionadas en los que se excluyen fetos con anomalías genéticas, cardíacas como la CIV o extracardíacas, que pueden producir en la vida fetal datos anatómicos, como la desproporción de cavidades derechas/izquierdas, o funcionales, como el flujo reverso en el arco aórtico, que pueden ser confundidos con una coartación. La exclusión de estos fetos no es factible en la práctica clínica diaria, por lo que planteamos un estudio de predicción de coartación con análisis de parámetros anatómicos -relación istmo/ductus y los ratios anillo pulmonar/anillo aórtico, tricúspide/ mitral- y también funcionales -análisis de la insuficiencia tricuspídea, flujo del istmo aórtico y del foramen oval fetal-en población no seleccionada que es similar a la que se encuentra el cardiólogo infantil u obstetra en su práctica diaria.

Además, evaluamos el seguimiento de los pacientes con sospecha intrauterina de coartación a medio plazo. Hasta el momento, los trabajos de predicción de coartación de aorta prenatal publicados, finalizaban con el nacimiento de los pacientes o a corto plazo sin describir su evolución posterior.

III HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III.I Hipótesis

La coartación de aorta no es una entidad benigna sino una enfermedad cardíaca asociada a una mortalidad y morbilidad significativa. La falta de diagnóstico prenatal de esta anomalía ensombrece el pronóstico del paciente y por ello planteamos que la coartación de aorta en la época prenatal no es un proceso pasivo que exclusivamente se manifiesta tras el nacimiento, como anteriormente se creía. Existen factores cardíacos anatómicos y funcionales en la época fetal, no estudiados en su totalidad hasta la fecha en población no seleccionada, centrados especialmente en el arco aórtico y en la posible hipoplasia o reducción del calibre de éste, que permiten el diagnóstico de esta lesión antes del nacimiento y ayudan a establecer el pronóstico del recién nacido.

III.II Objetivos principales

- Analizar los cambios anatómicos que se producen en el corazón de los fetos que presentan una coartación de aorta -sospechada en época prenatal- y confirmada al nacimiento, respecto los fetos con sospecha intrauterina en los que se descarta esta lesión en época postnatal.
- Cuantificar el grado de hipoplasia del arco aórtico de los fetos con sospecha prenatal de coartación.
- Examinar la capacidad de precisión diagnóstica de coartación postnatal de las siguientes variables fetales: desproporción de cavidades cardíacas medida a través del ratio tricúspide/mitral (ratio T/M), desproporción de vasos con el ratio pulmonar/aórtico (ratio P/Ao) y desproporción de los arcos ductales y aórtico e hipoplasia aórtica, objetivados con el ratio istmo/ductus, z-score del istmo aórtico y z-score ductal.

- Describir los puntos de corte con análisis de sensibilidad y especificidad del ratio istmo/ductus, z-score ístmico, z-score ductal, ratio T/M y ratio P/Ao en la predicción prenatal de lesión obstructiva del arco.
- Realizar, mediante los resultados de nuestro estudio, una estrategia de variables de ecocardiografía fetal que permitan aumentar el número de fetos bien diagnosticados en la vida intrauterina de coartación (verdaderos positivos), y disminuir los casos de diagnóstico erróneo de esta patología (falsos positivos). Estudio de verificación, tras aplicación de este conjunto de datos en nuestra propia población, con análisis de pacientes correctamente clasificados por la estrategia.

III.III Objetivos secundarios:

- Analizar los cambios hemodinámicos fetales que se producen en los niños con una coartación de aorta comprobada al nacimiento.
- Estudiar la patología cardíaca asociada al diagnóstico de coartación de aorta confirmada postnatalmente.
- Analizar la capacidad predictiva de coartación de aorta de los diferentes cambios anatómicos, corregidos por semanas de edad gestacional.
- Valorar los datos anatómicos y funcionales que en la vida intrauterina permiten predecir el tipo de cirugía que van a requerir los pacientes con coartación confirmada al nacimiento.
- Examinar el seguimiento, complicaciones y mortalidad, en el grupo de fetos que desarrollan coartación de aorta, y en los que no lo desarrollan durante el periodo de estudio.

IV PACIENTES Y MÉTODO

IV.I Población y ámbito de estudio

Se pretende responder a la hipótesis y objetivos marcados con un estudio observacional, retrospectivo, de validez de prueba diagnóstica. El patrón oro de confirmación, en nuestro estudio, es la determinación de coartación de aorta por ecocardiografía en la época postnatal y, en ausencia de esta prueba, la comprobación de esta malformación en la autopsia.

Para ello, hemos analizado los datos anatómicos y funcionales cardíacos, mediante el uso del ecocardiograma fetal, con el que pretendemos explorar posibles valores de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de coartación de aorta en época intrauterina. Así mismo, describimos la evolución postnatal y las anomalías asociadas de los fetos con sospecha intrauterina de coartación.

Se ha estudiado a todos los fetos remitidos a nuestro servicio con sospecha prenatal de coartación de aorta durante el periodo de reclutamiento de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

El estudio está adherido a las Normas de Buena Práctica Clínica y se ha realizado en el servicio de Cardiología Infantil con colaboración estrecha del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Infantil La Paz entre los años 2002 y 2015.

IV.II Criterios de inclusión y exclusión

IV.II.I Criterios de inclusión

Gestantes derivadas a la consulta de Cardiología Infantil con fetos con sospecha intrauterina de coartación de aorta que cumplieron el siguiente requisito:

- Que los futuros padres otorguen y estén capacitados para entender un consentimiento informado.

IV.II.II Criterios de exclusión

Embarazadas y fetos derivados por sospecha de patología del arco aórtico fetal que cumplieran una o ambas situaciones:

- Ausencia de confirmación ecográfica postnatal -o por autopsia- de la coartación
- Fetos con sospecha de coartación y además discordancia auriculo-ventricular (AV) y/o ventrículo-arterial (VA) o cualquier forma de hipoplasia ventricular acompañante; es decir, cardiopatías complejas asociadas -transposición, ventrículo derecho de doble salida así como hipoplasia ventricular- que pueden alterar la fisiología de la enfermedad a estudio.

El número de fetos excluidos, las razones por las que se excluyeron y la modificación del tamaño muestral final por los mismos se exponen en la figura 13.

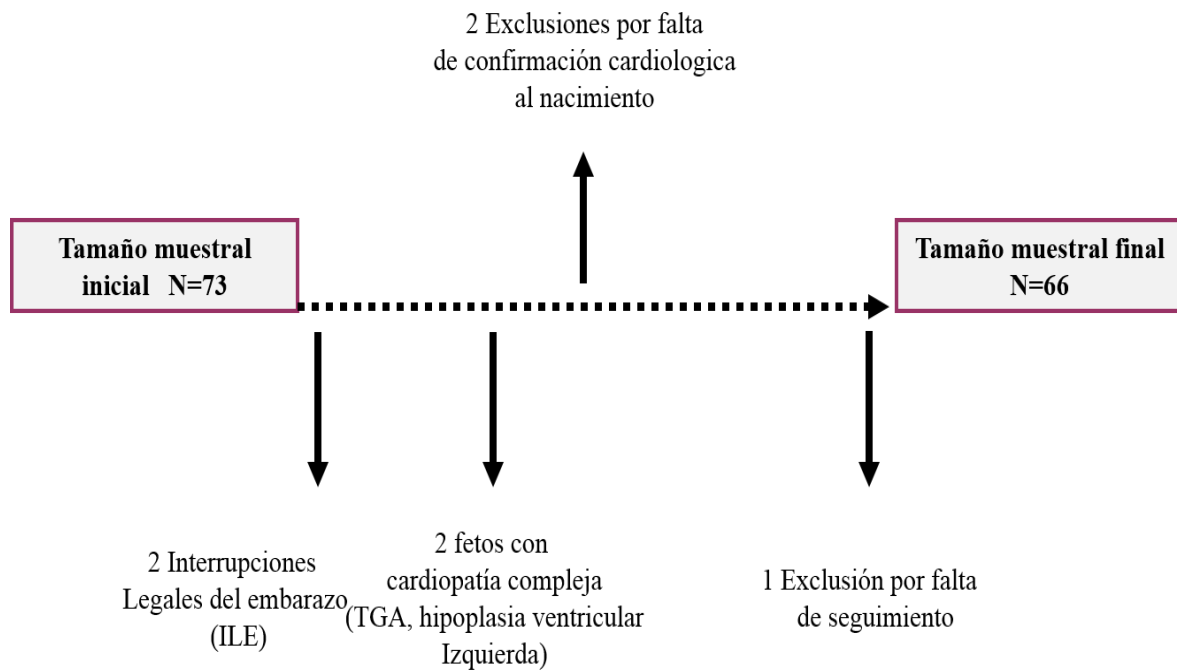


Figura 13. Gestantes y fetos excluidos, motivos de exclusión. Tamaño muestral inicial y final. TGA: Transposición de grandes vasos.

IV.III Muestra

IV.III.I Características de la muestra.

Todas las gestantes y fetos con sospecha de coartación de aorta (n=66) fueron derivadas tras un estudio por parte de un obstetra o cardiólogo infantil, bien de nuestro centro o de otros centros hospitalarios, que estableció una sospecha de coartación de aorta prenatal; nuestro centro es un Hospital Universitario terciario que recibe gestantes con sospechas y diagnóstico de cardiopatía de toda España. A la vez, y dentro de un programa de aumento de cribado de malformaciones fetales, el Servicio de Obstetricia de nuestro hospital efectúa la ecografía de la semana 20 de gestación a todas las mujeres embarazadas del área adscrita a nuestro hospital, en este caso el área 5 de la Comunidad de Madrid. Estos dos hechos hacen que la población fetal estudiada, en nuestro hospital y en este estudio, sea una población de riesgo intermedio que recibe gestantes ya cribadas por otros especialistas pero que también comprende gestantes y fetos de la población general sin patología conocida.

La muestra del presente estudio es una muestra en el tiempo. Con el conocimiento que nos da nuestra experiencia y el número de pacientes derivados por año con sospecha de coartación fetal en aumento -debido a los avances en la formación de cribado cardíaco tanto por obstetras como por cardiólogos- escogimos una ventana de tiempo para reclutar un número de pacientes que constituyera una muestra factible. El número de pacientes reclutados por año se exponen en la figura 14.

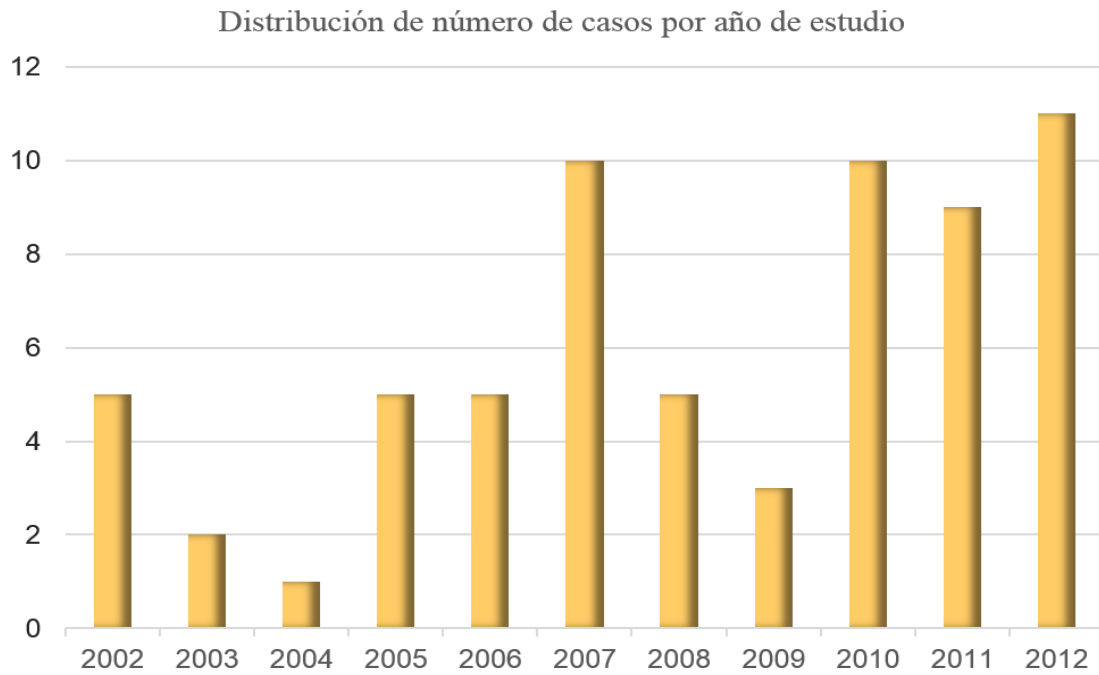


Figura 14. Distribución de número de casos de sospecha prenatal de coartación de aorta por año.

IV.III.II Organización de la consulta de medicina cardíaca perinatal

A las embarazadas cuyos fetos se sospecha que padecen una coartación de aorta, se las deriva a una consulta de medicina cardíaca fetal compuesta por un obstetra y un cardiólogo infantil. En el caso del presente estudio, todos los casos fueron valorados directamente, o bien a través de la revisión de imágenes y mediciones, por la autora.

Tras la realización de una ecocardiografía fetal detallada y una ecografía obstétrica general para despistaje de anomalías no cardíacas, se comunica la información a los futuros padres en una consulta aparte de la sala de exploración. Esta información, en los casos de una sospecha prenatal de coartación de aorta, transmite la necesidad de comprobar este hallazgo en época postnatal, tras el cierre del ductus arterioso y paso de circulación placentaria a circulación neonatal, y nuestra impresión diagnóstica; es decir, si es probable o poco probable la coartación, en nuestra opinión.

Se explican las posibles anomalías genéticas asociadas a la coartación y se les informa de la presencia o ausencia de anomalías extracardíacas; como en todos los casos de malformaciones detectadas por ecocardiografía, se les informa de la decisión libre y voluntaria de someterse a amniocentesis, bajo consentimiento informado, previa explicación de sus riesgos y beneficios.

Así mismo, con toda la información arriba señalada, se explican las posibles técnicas quirúrgicas que va a precisar el neonato, el seguimiento, y se aporta según la literatura disponible (68) y nuestra experiencia, las posibles complicaciones y limitaciones en el día a día de los niños con coartación de aorta; esta información es especialmente importante en los casos en los que la probabilidad de lesión obstructiva del arco es alta. Tras

comunicar todos estos datos, y una vez explicado el pronóstico de la posible coartación, se informa a los padres de la legislación vigente acerca de la Interrupción Legal del Embarazo o ILE. Durante el presente estudio, hasta marzo de 2010, la norma de aplicación fue la *ley orgánica 9/1985*; posteriormente, entró en vigor la actual “*Ley orgánica 2/2010 de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo*”.

Si los futuros padres del feto con sospecha de coartación deciden proseguir el embarazo, se deriva a la gestante a las consultas de alto riesgo; una obstetra especializada en madres con fetos con cardiopatía realiza el seguimiento y las pruebas pertinentes del embarazo así como la decisión de la vía del parto.

Si los padres deciden interrumpir la gestación, se deriva a la gestante al procedimiento de ILE dentro del marco legal (69). Tanto los casos en los que la pareja decide proseguir el embarazo, como aquellos en los que decide interrumpirlo, se comentan en una sesión perinatal semanal en la que participan cardiólogos, obstetras, genetistas y neonatólogos.

Durante el periodo de estudio y hasta el momento actual, todos los casos recibidos de sospecha intrauterina de coartación de aorta nacen en nuestro hospital, para ser seguidos posteriormente por un neonatólogo y cardiólogo infantil. En el periodo neonatal se realizan ecocardiografías seriadas que determinan la presencia o ausencia de coartación de aorta tras el cierre del ductus. Los niños en los que se confirma, en la mayoría de los casos, son abocados a corrección quirúrgica de la misma y seguidos de por vida en las consultas de cardiología; si se decide no intervenir, debido a la presencia de una coartación leve bien tolerada o la existencia de otra lesión cardíaca que vaya a precisar intervención quirúrgica, también se sigue al paciente en la

consulta de cardiología infantil de manera ambulatoria. Los neonatos en los que se descarta la coartación, son seguidos hasta el año de vida; si no presentan en ese momento ninguna lesión cardíaca se les da de alta.

IV.IV Recogida de Información/Fuentes de información

En el estudio, tal y como se señala previamente, se incluyeron todos los fetos derivados a nuestro servicio con sospecha de coartación de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

En cada uno de los pacientes se recogieron tres tipos de categorías o fuentes de información con las variables que más abajo se detallan.

- 1) **Datos y exploraciones del periodo prenatal:** en ese momento el paciente se incluye en el estudio pero se desconoce si va a desarrollar o no una coartación de aorta hasta el momento del nacimiento. Las fuentes de información principales, en esta categoría, fueron la ecocardiografía fetal, la ecografía obstétrica y, en los casos en que los padres lo aprobaron, el estudio genético.

- 2) **Datos y exploraciones del periodo neonatal:** en el momento del nacimiento, y tras el cierre del ductus arterioso, se comprueba si el neonato presenta o no una coartación con la aplicación del patrón oro, la ecocardiografía postnatal. Se establece, también, en este periodo si presenta otra enfermedad cardíaca o extracardíaca que pudiera confundirse con una coartación en el periodo prenatal. Con el fin de identificar las variables predictivas en la época fetal de coartación, los pacientes quedan divididos en dos grupos: neonatos que si presentan coartación y los que no la presentan. Las principales fuentes de información en esta categoría fueron la historia cardiológica y la historia neonatal.

- 3) **Datos accesorios de seguimiento:** datos de seguimiento de todos los pacientes, tanto los que han desarrollado coartación como los que no; datos obtenidos a través de las historias clínicas de las consultas de cardiología.

Como excepción de todas estas categorías, en uno de los fetos incluidos se dio una muerte fetal espontánea con demostración de un arco aórtico normal en la autopsia; sus datos anatómicos y funcionales se analizaron para la estimación de factores predictivos de coartación de aorta pero, lógicamente, de él no existen datos de seguimiento.

IV.V Diseño del estudio

Estudio observacional, de validación de prueba diagnóstica, con recogida de datos mixta (retrospectiva y prospectiva). Las gestantes con fetos con sospecha de coartación fueron reclutadas entre enero de 2002 y octubre de 2012. El análisis de datos se realizó desde noviembre de 2012 hasta abril de 2015 (Figura 15)

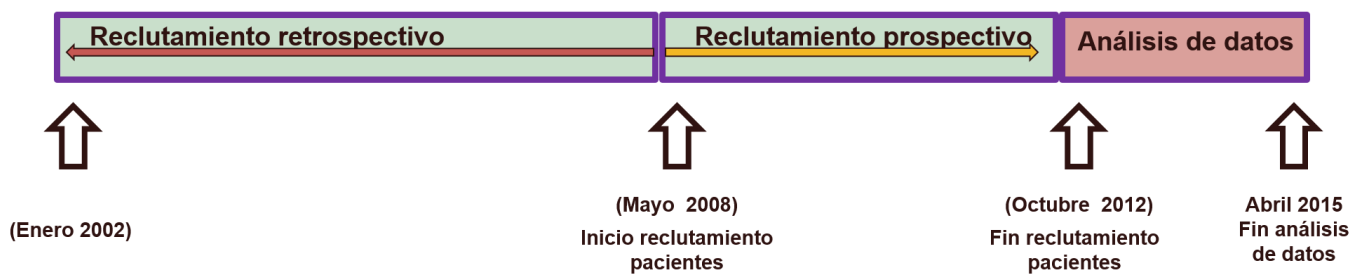


Figura 15. Diseño del estudio

IV.VI Metodología de las principales variables

IV.VI.I Variables prenatales

IV.VI.I.I Variables obtenidas del estudio cardiológico

Se trata de las variables más importantes del presente estudio ya que con ellas se pretende objetivar los factores predictivos anatómicos y funcionales de la coartación de aorta en época prenatal.

Todas y cada una de las variables cardiológicas prenatales se establecieron mediante la realización de la ecocardiografía prenatal; para esta técnica se utilizaron los siguientes equipos ecográficos: Sonos 7500 (Phillips, USA) e ie33 (Phillips, USA), dotados con sonda de 8 y 5 Megahercios (MHz), y Voluson Expert/Voluson E6 (GE, Healthcare Technologies, Milwaukee, WI, EE.UU), dotados de sonda transabdominal convex multifrecuencia de 4-8 MHz.

La ecocardiografía prenatal se realizó con la gestante en decúbito supino con el explorador y ecógrafo a la izquierda de la paciente; se utilizaron para esta técnica las sondas de 8MHz y 4MHz, dotadas de Doppler color, Doppler pulsado (DP) y de Doppler Continúo (DC), o sonda transabdominal convex multifrecuencia dotada de Doppler color y DP.

Las ecocardiografías prenatales se analizaron tanto desde el punto de vista anatómico, con el modo bidimensional con visualización de las estructuras anatómicas cardíacas fetales en movimiento, como desde el punto de vista funcional con análisis del flujo sanguíneo fetal con Doppler color, DP, y DC cuando la estimación de la velocidad sanguínea fetal fue superior al límite *Nyquist* del DP.

El estudio cardíaco se llevó a cabo con la visualización del corazón en planos trasversales y con planos longitudinales, según lo descrito por Yagel y por las guías obstétricas para el estudio del corazón fetal de la Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) (70)(71). (Figuras 16 y 17).

Todas las medidas se tomaron con las cavidades cardíacas en su máxima dimensión y de borde interno a borde interno. Para la medición de dichas estructuras se utilizó la ecocardiografía bidimensional. Se aplicó en todos los casos doppler color, para conocer la dirección y ausencia de aceleración del flujo sanguíneo fetal, y el doppler pulsado; este último se obtuvo con el volumen muestra alineado lo más posible a la estructura/flujo a estudiar obteniendo la velocidad y gradiente ecográfico en ese punto.

En el reclutamiento retrospectivo todas las imágenes fueron revisadas y medidas por la autora, tanto los casos que posteriormente demostraron al nacimiento tener una coartación de aorta como aquellos en los que la sospecha no se demostró al nacimiento; en ningún caso se conocía el desenlace neonatal al revisar las imágenes.

En el reclutamiento prospectivo todas las medidas se realizaron por la autora en el momento en el que se efectuaba la ecocardiografía fetal.

La aplicación de los z-scores cardíacos se realizó posterior al estudio ecográfico, tanto en una fase como en otra. En ambos periodos de tiempo se trabajó en colaboración estrecha con el Servicio de Obstetricia de La Paz.

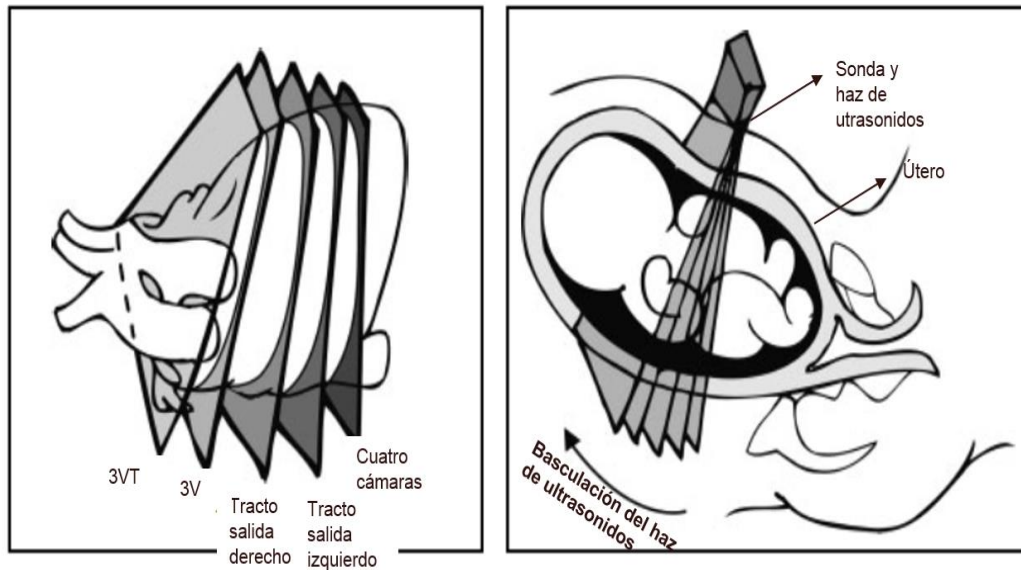


Figura 16. Técnica de ecocardiografía fetal. La imagen de la derecha muestra la basculación caudal-craneal del haz de ultrasonido que permite obtener los cinco planos básicos para el estudio del corazón en el feto mostrados a la izquierda de la imagen. 3VT: plano tres vasos tráquea; 3V: plano tres vasos. Modificado de *The International Society of Ultrasound in Obstetrics* (71)

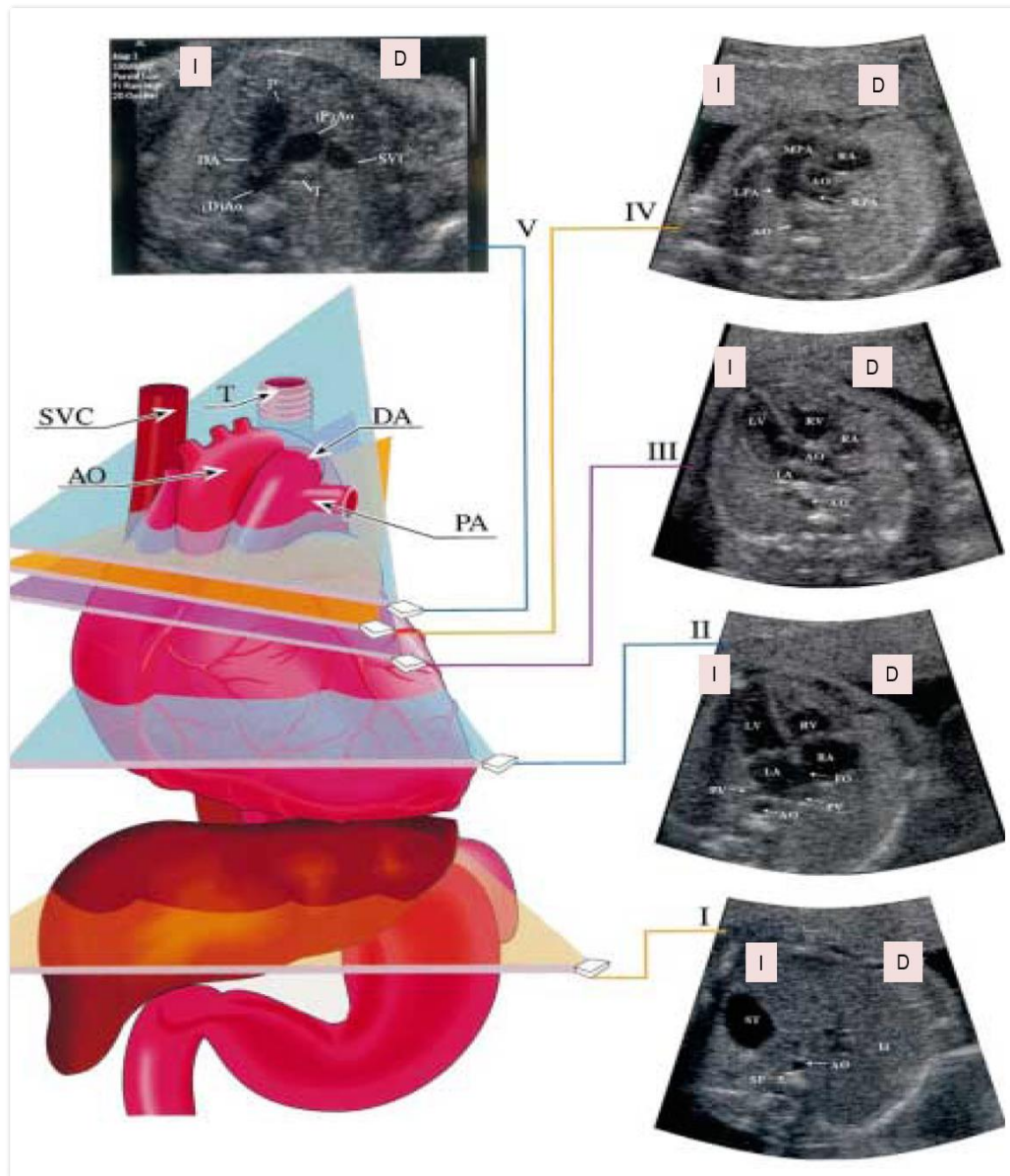


Figura 17. Planos de corte de estudio cardíaco fetal. Modificado de Yagel (70). D: derecha; I: izquierda, T: tráquea; Ao: aorta; SVC: vena cava superior; PA y P: arteria pulmonar; DA: ductus arterioso, Ao: aorta; DAo: aorta descendente; MPA. Arteria pulmonar principal; RPA: arteria pulmonar derecha; LPA: arteria pulmonar izquierda; RA: aurícula derecha; LA: aurícula izquierda; RV. Ventrículo derecho; LV. Ventrículo izquierdo; FO: foramen oval; PV: vena pulmonar; SP: columna vertebral; ST: estómago; LI: hígado. I: plano del situs abdominal fetal; II: plano apical 4 cámaras; III: Plano del tracto de salida izquierdo; IV: plano tracto de salida derecho; V: plano 3VT.

IV.VI.I.I.A. Ratio tricúspide/mitral (ratio T/M)

Para la observación de la desproporción del ventrículo derecho/ventrículo izquierdo fetal, se midió el ratio de los diámetros de la válvula tricúspide y mitral; ambas fueron medidas en un plano cuatro cámaras en diástole en su máxima longitud y de borde interno a borde interno (Figura 18); tras la obtención del diámetro de ambas válvulas en milímetros (mm), se calculó su ratio dividiendo el valor del diámetro de la tricúspide por el de la mitral. Dichas medidas se realizaron preferentemente en modo bidimensional.



Figura 18. Medida de la válvula tricúspide en diástole en su máxima apertura (medida en imagen delimitada por dos cruces blancas) D: diámetro en mm.

IV.VI.I.I.B Ratio anillo pulmonar/aórtico (ratio P/Ao)

Así mismo, para la medición de la desproporción del lado derecho/izquierdo del corazón, se midieron los diámetros de los anillos pulmonar y aórtico en sístole y en su máxima longitud en modo bidimensional. El anillo aórtico se midió mediante la obtención de un plano tracto de salida de ventrículo izquierdo y el anillo pulmonar desde un plano transversal del tracto de salida de ventrículo derecho, o desde un eje corto oblicuo (Figura 19).

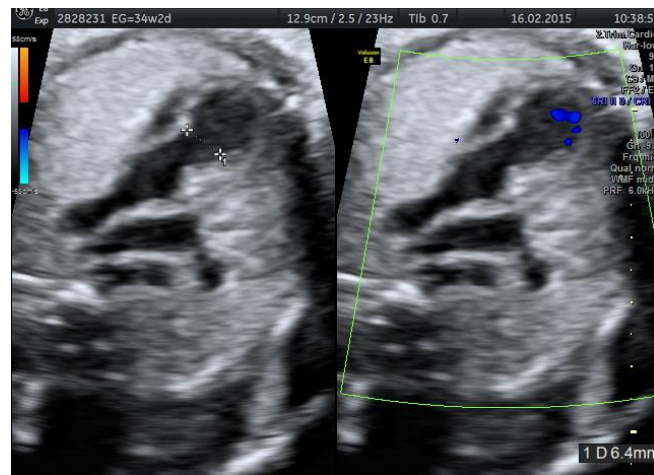


Figura 19. Medida de la válvula pulmonar en sístole en su máxima apertura (delimitada por dos cruces blancas) D: diámetro en mm.

IV.VI.I.I.C Ratio istmo/ductus (ratio I/D)

La posible predominancia del corazón derecho fetal sobre el izquierdo, a nivel de grandes vasos, se analizó con el ratio istmo/ductus; este se obtuvo tras dividir la máxima medida del istmo aórtico en mm -obtenido desde un plano 3VT- entre la medida del diámetro del ductus aórtico fetal obtenida también en el mismo plano. El istmo aórtico se midió justo antes de su unión con el ductus arterioso (Figura 20). En dos de los pacientes del reclutamiento inicial retrospectivo, la medida del istmo aórtico se realizó en un plano longitudinal del arco aórtico fetal por mal registro del plano 3VT; en estos mismos, el ductus se midió en un plano del tracto de salida de ventrículo derecho alto.

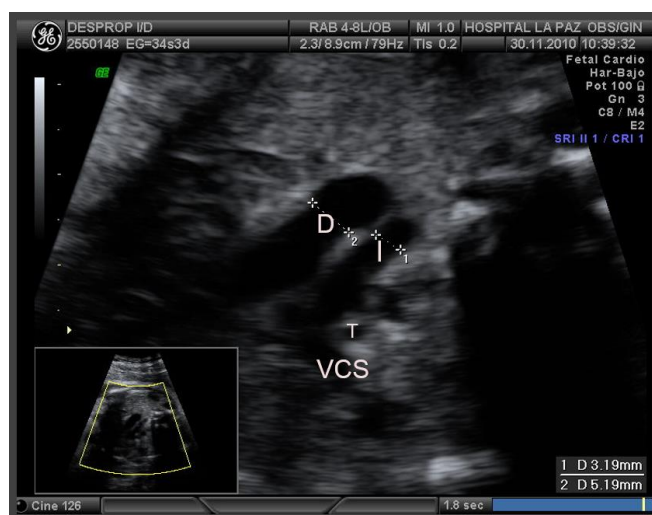


Figura 20. Medida del I/D en el plano 3VT.

I: istmo; D: ductus arterioso; T: tráquea; VCS: vena cava superior (1 D: diámetro del istmo en mm, 2 D: diámetro del ductus arterioso en mm).

IV.VI.I.I.D Z-scores del istmo aórtico y ductus arterioso

Una vez obtenidos los valores absolutos del istmo aórtico fetal y del ductus arterioso, se calcularon los z-scores de ambas medidas corregidos según edad gestacional mediante el uso de los z-scores de Pasquini anteriormente descritos en su versión *on-line* (54).

IV.VI.I.I.E Insuficiencia tricuspídea

Se define como insuficiencia tricuspídea (IT) a la incapacidad de la válvula tricúspide para cerrarse durante la sístole ventricular, por lo que una cantidad de sangre pasa del ventrículo a la aurícula derecha en dirección contraria de lo normal. La presencia de este parámetro fue estudiado mediante el uso del doppler pulsado y doppler color aplicado sobre la válvula tricúspide fetal en un plano de cuatro cámaras cardíacas (Figura 21).

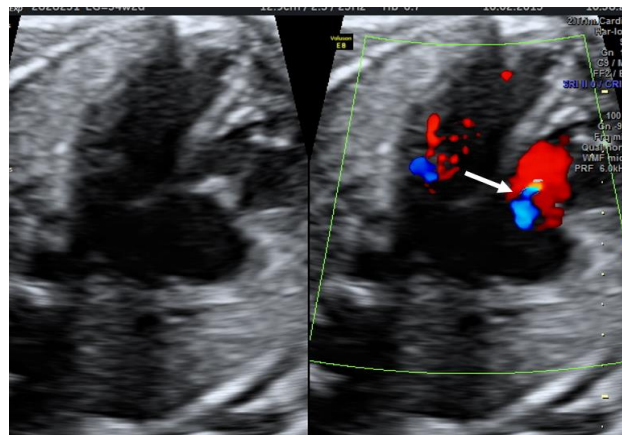


Figura 21. Insuficiencia tricuspídea fetal (flecha blanca, color azul) observada con doppler color desde un plano cuatro cámaras.

Se caracterizó la IT según la longitud del chorro de insuficiencia en la aurícula derecha, el área del mismo en proporción a la aurícula y su duración temporal en el ciclo cardíaco; es decir, si se producía en el inicio de la sístole (protosistólica), la mitad (mesosistólica) o bien durante toda la sístole cardíaca (pansistólica).

Se definió como leve o leve-moderada (no significativa) cuando la longitud del chorro de insuficiencia ocupó menos o igual a $1/3$ de la distancia de la válvula tricúspide al techo auricular, su ancho fue menor o igual de un 25% del área de la aurícula derecha y cuando su duración en el ciclo cardíaco fue protomesosistólica.

La insuficiencia moderada-grave (significativa) se definió cuando la longitud del chorro ocupó más de $1/3$ de la distancia de la válvula a la aurícula derecha, la anchura de choro fue de más del 50% del área de la aurícula, y cuando su duración en el ciclo cardíaco fue mesosistólica o pansistólica.

IV.VI.I.I.F Presencia de CIV

Se define como CIV a cualquier defecto septal u orificio que se encuentra localizado en la pared que divide a los ventrículos derecho e izquierdo. En el estudio, se analizó la presencia de estos defectos desde todos los planos de ecocardiografía fetal arriba señalados, tanto por ecocardiografía bidimensional, como por doppler color, para constatar paso de sangre a través del orificio y descartar que fuera una falsa imagen por mala insonación del haz de ultrasonidos. Solo se definieron como CIV aquellas imágenes de defecto septal que fueron constatadas al menos en dos planos diferentes.

IV.VI.I.I.G Presencia de VCSI drenando a seno coronario

Se define la vena cava superior izquierda con drenaje a seno coronario como la persistencia de una vena cava situada a la izquierda de la tráquea, estructura que normalmente involuciona en el desarrollo embrionario, con flujo de sangre dirigida al seno coronario y por tanto a la aurícula derecha.

Esta variable se analizó desde el plano 3VT con observación de un cuarto vaso adicional situado a la izquierda de la arteria pulmonar (Figura 22); en todos nuestros casos de presencia de vena cava superior izquierda se constató que esta cava accesoria drenaba en el seno coronario al demostrar que esta estructura se encontraba dilatada en un plano apical cuatro cámaras fetal (Figura 23). El estudio de esta variable se realizó tanto por ecocardiografía bidimensional como por doppler color.

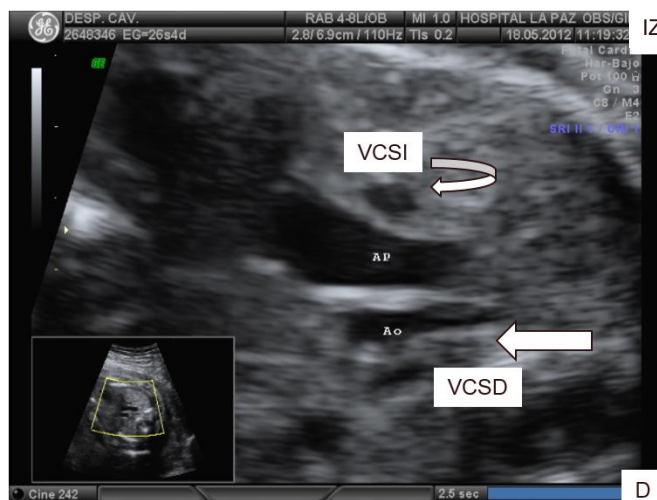


Figura 22. Persistencia de vena cava superior izquierda observada desde un plano 3VT señalada con flecha curva. Flecha gruesa indica la posición de la tráquea. D: derecha; IZ: izquierda; VCSD: vena cava superior derecha; VCSI: vena cava superior izquierda. AP: Arteria pulmonar; Ao: aorta.

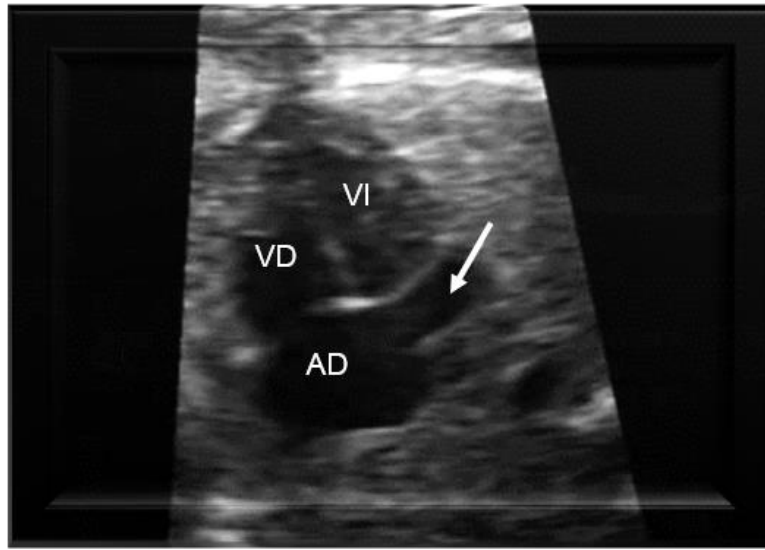


Figura 23. Seno coronario fetal dilatado (flecha blanca) visualizado desde un plano apical cuatro cámaras. AD: Aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

IV.VI.I.I.H Existencia de una VAB

La presencia de una VAB en vida fetal se estableció por la visualización de una válvula aórtica engrosada, apertura de la misma asimétrica o presencia de dilatación de la aorta ascendente, junto con alguna de las anteriores definiciones; la apertura asimétrica, el engrosamiento valvular y la dilatación de la aorta ascendente se analizaron preferentemente en el plano del tracto de salida izquierdo o en un eje corto oblicuo de los grandes vasos.

III.VI.I.I I Estudio doppler del foramen oval.

Se analizó el doppler color del foramen oval fetal para constatar la dirección normal de la sangre en circulación fetal o una dirección anómala (cortocircuito bidireccional o izquierda-derecha) atribuible a una posible elevación de la presión de la aurícula izquierda. Este dato se estudió desde el plano apical 4 cámaras, con el doppler lo más alineado posible al foramen oval y siempre con ayuda de la imagen bidimensional.

III.VI.I.I J Estudio doppler del istmo aórtico.

Así mismo se estudió con ecocardiografía doppler color y DP el istmo aórtico, tanto desde el plano 3VT como desde planos longitudinales, con objeto de discriminar el comportamiento normal del flujo sanguíneo del patológico. Para el doppler pulsado se colocó el volumen muestra situado lo más alineado posible al istmo aórtico fetal. Como flujos anómalos se definieron el flujo en istmo aórtico retrogrado en todo el ciclo cardíaco o en parte de él y el flujo ístmico acelerado visualizado con el doppler color o DP. Este último se definió como velocidad anómala cuando el flujo sanguíneo superó los 150 cm/seg (centímetros/segundo).

IV.VI.I.II Variables prenatales obstétricas

IV.VI.I.II.A Semanas de edad gestacional al diagnóstico de sospecha de coartación de aorta

Las semanas de edad gestacional al diagnóstico fueron calculadas por la fecha de última regla y/o por datos de ecocardiografía del primer trimestre si dicha ecocardiografía hubiera modificado la fecha de la última menstruación.

IV.VI.I.II.B Motivo de sospecha de coartación de aorta

El motivo de sospecha de la coartación de aorta en vida intrauterina se recogió a partir de la revisión de historias en la fase de reclutamiento retrospectivo y en el momento en el que se analizaba a la gestante y al feto en la fase de reclutamiento prospectivo. Se dividió esta variable para su mejor análisis en las tres causas de sospecha más comunes por las que se nos derivan las gestantes por esta patología al servicio de cardiología infantil: desproporción de cavidades cardíacas derechas/izquierdas, desproporción de arco ductal y arco aórtico y presencia de CIV con presencia de desproporción de cavidades cardíacas. Se observó si los motivos de sospecha eran diferentes en el grupo de fetos con coartación confirmada respecto al grupo en los que se descartó esta malformación.

IV.VI.I.II.C Translucencia nuchal (TN)

La medida de la TN fetal fue recogida de las historias obstétricas de las pacientes. Esta variable consiste en la medición del espacio translúcido que existe en la nuca de los fetos y que traduce una acumulación de líquido fisiológico en las primeras etapas de desarrollo; su aumento se ha relacionado con cromosomopatías así como con otros defectos congénitos con cariotipo normal, especialmente con cardiopatías congénitas (72). Por su importancia como marcador de riesgo de aneuploidías y otros defectos

congénitos, la ISUOG la incluye como el marcador por excelencia que debe ser examinado en la ecografía de primer trimestre (73). La medida fue realizada en la ecografía obstétrica del primer trimestre entre las 11 y 14 semanas de edad gestacional previa medición de la longitud craneo-caudal para confirmar la datación del embarazo. Para la medición de la TN se utilizaron diferentes equipos ecográficos ya que esta medida fue realizada en el centro de origen de la paciente antes de ser enviada a nuestro servicio y por tanto corrió a cargo de un obstetra.

La medida del TN está perfectamente estandarizada; se realiza preferentemente mediante ecografía abdominal con una visión medio-sagital del feto con una visión clara del perfil fetal y con la cabeza del feto alineada con la columna vertebral con el cuello no flexionado ni en hiperextensión. Se amplifica la imagen fetal para una correcta medición de la TN y se mide en su zona más ancha del espacio sonoluscente situando los punteros de borde interno a borde interno. En esta medición hay que procurar que el feto se mueva para una correcta diferenciación de la piel fetal del amnios. Tras comprobar todos estos detalles, se realizan tres medidas y se da por válida la que resulte mayor (Figura 24).



Figura 24. Medición de la translucencia nuchal (señalado por flecha blanca) en un corte sagital del feto. Modificado de (73)

IV.VI.I.II.D Amniocentesis y estudio genético.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, la amniocentesis o prueba invasiva para obtener una pequeña cantidad de líquido amniótico con células fetales y su posterior estudio cromosómico, solo se ofreció a los futuros padres de un feto con sospecha de coartación de aorta cuando ésta se diagnosticó de manera concomitante con otras anomalías que aumentarían la posibilidad de una alteración genética; en los casos en los que no se dieron estas condiciones, el estudio genético se pospuso a la época neonatal según hallazgos clínicos. En la fase de reclutamiento retrospectivo, esta información se obtuvo de la revisión de las historias clínicas.

En los casos en los que los padres otorgaron su consentimiento se realizó por parte de un obstetra especializado con la siguiente técnica:

Se colocó a la gestante en decúbito supino lo más horizontal posible para un mejor acceso a la cavidad amniótica. El operador se lavó posteriormente las manos con antiséptico y se puso guantes estériles con aseptización de la piel del abdomen y la sonda transabdominal con una solución alcohólica al 2%.

Se comprobó con ecografía Voluson E6 (GE Healthcare Technologies, Milwaukee, WI, EEUU) la viabilidad fetal y que la edad gestacional fuese superior a las 15 semanas y se realizó un barrido con el transductor lo más perpendicular a la pared abdominal para evitar enfocar campos que no estuvieran debajo de la sonda confirmando la ubicación de la placenta y la localización del bolsillo mayor de líquido. Después se amplificó la imagen disminuyendo la profundidad del campo y evitando el uso del zoom, con el objetivo de visualizar constantemente la pared abdominal materna y por

tanto la entrada de la aguja. El mismo operador manejó la aguja y la sonda mediante técnica de manos libres con utilización de una aguja espinal de 22 G de 9-15 cm (centímetros) de longitud dependiendo del hábito materno.

Se puncionó el abdomen materno lateralmente al transductor a una distancia de unos 2 cm y con un ángulo de entrada de 45 grados bajo control ecográfico continuo atravesando la pared abdominal y el útero hasta entrar en la cavidad amniótica con visualización en todo el momento de la longitud completa de la aguja, no solo de la punta, evitando las partes fetales. Una vez en el interior de la cavidad amniótica, un segundo operador procedió a la aspiración con jeringa de unos 15 mililitros (ml) de líquido amniótico que posteriormente introdujo en tres tubos secos de 5 ml sin ningún tipo de aditivo.

Tras la punción se comprobó la viabilidad fetal y la ausencia de sangrado de pared, se verificó el Rh materno, administrando gammaglobulina anti-D en caso de Rh negativo, se confirmó la correcta identificación de las muestras y se anotaron los datos relevantes clínicos en la solicitud de laboratorio de genética con recomendación materna de un reposo relativo durante 48 horas.

En nuestro servicio de genética hasta el año 2004 se realizó cariotipo y FISH (Fluorescence in situ hybridation). A partir de ese año y hasta 2009 las muestras se analizaron con MLPA (*Multiplex ligation dependent probe amplification*). Por último, desde 2009 hasta la actualidad, el estudio genético prenatal se realiza con la técnica de array-CGH (Hibridación Genómica Comparada).

IV.VI.I.II.E Presencia de anomalías extracardíacas

En los fetos enviados con sospecha de coartación de aorta se recogió si padecían alguna anomalía anatómica no cardíaca (cualquier malformación congénita detectada por ecografía obstétrica) o funcional durante la vida intrauterina que pudiera provocar a nivel cardíaco hallazgos similares a los producidos por una coartación de aorta fetal.

Dentro de las anomalías funcionales, se incluyeron los crecimientos intrauterinos restringidos (CIR); esta anomalía se definió como un peso fetal inferior al percentil diez según semanas de edad gestacional junto con anomalías en la perfusión cerebro-placentaria o uterina, o por un peso inferior al percentil 3 ajustado por semanas de edad gestacional, detectado en las ecografías obstétricas generales.

IV.VI.I.II.F ILE

En este estudio se registraron los casos en los que con sospecha intrauterina de coartación fetal se solicitó una interrupción legal del embarazo. Solo hubo dos casos: un feto con sospecha que asociaba una válvula aórtica bicúspide y una válvula mitral en el límite bajo de lo normal y otro con CIV y cavidades izquierdas en el límite bajo de lo normal. De estos fetos no se dispuso de autopsia por lo que quedaron excluidos.

IV.VI.II Variables de estudio al nacimiento

IV.VI.II.I Coartación de aorta

La presencia o ausencia de coartación de aorta al nacimiento fue la variable principal con la que se compararon y validaron los datos predictivos de esta enfermedad cardíaca en época fetal. El estudio de esta variable se llevó a cabo con ecocardiografía transtorácica que en nuestro trabajo fue la prueba oro frente a la cual se validaron las variables prenatales. Tras la realización de las ecocardiografías al nacimiento, los pacientes quedaron clasificados en aquellos en los que se confirma la coartación de aorta (verdaderos positivos) y pacientes en los que no se confirma la sospecha (falsos positivos).

En ecocardiografía se definió la existencia de coartación de aorta como la disminución de calibre del diámetro aórtico, normalmente en la zona del istmo aórtico, con z-score del mismo inferior a tres desviaciones estándar, junto con aumento de la velocidad a ese nivel y gradiente ecográfico con prolongación hacia la diástole del flujo sanguíneo.

Todos los pacientes con sospecha intrauterina de coartación de aorta fueron evaluados al nacimiento por un cardiólogo infantil experimentado. A todos se les practicó ecocardiografías seriadas con el fin de comprobar la existencia de una coartación de aorta, así como descartar otras lesiones cardíacas. Los tiempos de realización de ecocardiografía transtorácica fueron variables, según el estado clínico del neonato, pero todos tuvieron un primer ecocardiograma transtorácico durante las primeras 48 horas de vida y un segundo, pasado el cuarto día, con el ductus arterioso cerrado, para comprobar el gradiente y morfología del flujo en aorta torácica descendente sin una fuente de flujo adicional.

La ecocardiografía transtorácica se realizó con una sonda de alta frecuencia de 8 MHz con un equipo Acuson X300 (Siemens Medical Solutions, USA) con el neonato en decúbito supino o lateral izquierdo; se le practicó un ecocardiograma completo con el protocolo de las Guías Europeas y Americanas para la realización de ecocardiograma pediátrico transtorácico (74) con análisis anatómico, basado en la imagen en movimiento, y funcional mediante el uso del modo doppler.

Para el estudio concreto del arco aórtico se utilizó el plano supraesternal en eje largo. Para tomar este plano se colocó la sonda en el hueco supraesternal con la muesca de la misma apuntando hacia arriba y ligeramente hacia la izquierda hasta obtener la imagen anatómica del arco aórtico, con estudio tanto en modo bidimensional como en doppler color y DC de la anatomía del arco aórtico, de la disminución de calibre del vaso y determinación de la existencia o no de una aceleración del flujo sanguíneo.

Para la aplicación del DP se colocó el volumen muestra lo más alineado posible a la zona de la coartación, o en su defecto, al istmo aórtico con velocidad de barrido del doppler de 50 mm/sg (50 mm/segundo). Para la obtención del gradiente ecográfico se aplicó la fórmula de Bernoulli simplificada por la que se estima el gradiente de presión entre el punto previo a la estenosis y el posterior a la estenosis (Figura 25). Una vez obtenida la curva doppler se valoró la prolongación diastólica definida como la propagación del flujo sistólico, debido a la estenosis, hacia la diástole.

$$P1-P2= 4V^2$$

Figura 25. Ecuación de Bernoulli para la estimación de gradientes ecográficos.
P1: presión proximal a la estenosis; P2: presión distal a la estenosis; V: velocidad máxima detectada por doppler en la estenosis

La existencia de prolongación diastólica, junto con la visualización de la disminución del calibre aórtico, fueron las características ecográficas definitorias de la existencia de coartación de aorta. El gradiente de presión se calculó en todos los casos, como es rutina, aunque esta magnitud no define la existencia o ausencia de coartación ya que en el recién nacido un gradiente no elevado no descarta esta malformación.

IV.VI.II.II Existencia de hipoplasia del arco aórtico concomitante a la coartación.

Se definió como arco hipoplásico la existencia de un arco aórtico con arco transverso proximal (la aorta transversa comprendida entre el tronco braquiocefálico y la carótida izquierda) o con arco transverso distal (aorta transversa comprendida entre la carótida izquierda y la subclavia izquierda) con un z-score respecto el peso y la talla del recién nacido menor o igual a menos tres desviaciones estándar (Figura 26).

La visualización del arco y el estudio de hipoplasia concomitante también fueron recogidos por ecocardiografía transtorácica en el plano supraesternal eje largo, al mismo tiempo y con la misma metodología que para diagnosticar la variable previa, coartación de aorta. Para la determinación de esta variable se utilizó la ecocardiografía en modo bidimensional. Para el cálculo de los z-scores pediátricos se utilizaron los valores z-scores descritos en dimensiones cardíacas en niños sanos aportados por el grupo de Detroit (75).

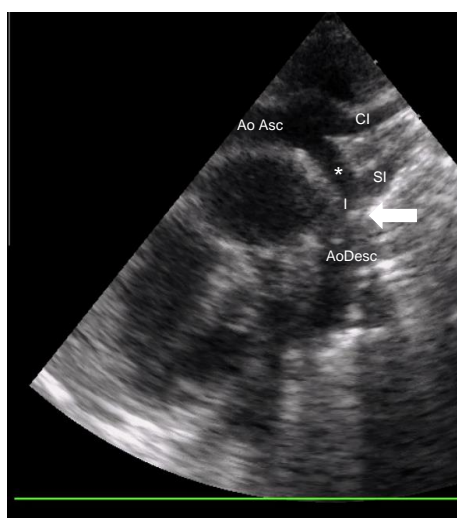


Figura 26. Arco aórtico hipoplásico. Obsérvese cómo el arco transverso distal (*) se encuentra reducido de tamaño hasta afilarse casi completamente en el istmo aórtico (I) y en la zona de coartación (flecha blanca). AoAsc: aorta ascendente; CI: carótida izquierda; SI: subclavia izquierda; AoDesc: aorta descendente

IV.VI.II.III Presencia de otros defectos cardíacos

La presencia de otros defectos cardíacos se analizó en los mismos tiempos y con la misma técnica -mediante ecocardiografía transtorácica-, en los recién nacidos con sospecha intrauterina de coartación de aorta, tanto en los que presentaron esta patología al nacimiento como en los que se excluyó. En todos los pacientes se valoró la presencia de defectos cardíacos que solo son diagnosticados tras el paso de la circulación fetal a la circulación del adulto, como son la comunicación interauricular (CIA) o la persistencia del DA, -ambos defectos son necesarios y fisiológicos en la vida fetal- y solo se les considera patológicos cuando no se cierran en vida extrauterina.

La presencia o ausencia de CIA, definida como un defecto del septo a nivel del tabique interauricular, se valoró desde los planos subcostales con la sonda aplicada en la región subxifoidea del lactante y la muesca de la sonda hacia la izquierda del paciente. Para ello, se realizó un barrido antero-posterior y derecha izquierda -tras efectuar un giro de 90 grados en sentido horario- para una correcta visualización del tabique con aplicación del modo bidimensional y doppler color.

La persistencia del ductus arterioso se valoró desde un plano paraesternal eje corto con la sonda aplicada en el segundo-cuarto espacio intercostal izquierdo y con la muesca de la sonda hacia arriba y hacia la izquierda. Se aplicó el modo bidimensional, doppler color y DP. El DA persistente se definió como un cortocircuito continuo entre la arteria aorta y la pulmonar, con origen alrededor de la zona ístmica de la aorta torácica y desembocadura en ramas pulmonares.

Aparte de estos defectos, con los planos descritos previamente, se valoró la presencia de cualquier defecto cardíaco para un correcto diagnóstico del paciente, especialmente, como en vida intrauterina, la presencia de CIV, VAB y la persistencia de VCSI.

Los defectos del septo a nivel interventricular se estudiaron desde un plano apical cuatro cámaras con la sonda aplicada en el ápex cardíaco del lactante y la muesca apuntando a la izquierda del paciente -con un barrido desde la porción más posterior hasta la más anterior del corazón- con aplicación del doppler color, DP y DC para un correcto estudio del tabique interventricular. Para descartar falsas imágenes de CIV se estudió el tabique interventricular desde un plano paraesternal eje largo, con la sonda en segundo-cuarto espacio intercostal izquierdo y la muesca hacia la izquierda, así como también desde un plano paraesternal eje corto, sonda en segundo-cuarto espacio intercostal izquierdo y muesca con giro horario de 90 grados desde el plano anterior.

La VAB se analizó desde el plano paraesternal eje corto con la sonda aplicada en el segundo-cuarto espacio intercostal izquierdo con la muesca de la sonda hacia arriba y hacia la izquierda y la aplicación del modo bidimensional.

La VCSI se confirmó o descartó desde un plano supraesternal eje largo basculado hacia la izquierda, con la sonda aplicada en el hueco supraesternal del lactante y se estudió con el modo bidimensional, doppler color y DP alineado de forma paralela a esta estructura venosa.

IV.VI.II.IV Estudio y valoración genética en época postnatal

En los pacientes en los que en vida intrauterina no se realizó una valoración genética, y además presentaron rasgos clínicos adicionales sugestivos de otra lesión, se llevó a cabo en el primer año de vida un análisis y valoración por el servicio de genética con obtención de ADN genómico de linfocitos de sangre periférica. En el presente estudio se registró si se realizó o no dicha técnica y el resultado de la misma, pero no se modificó ni la indicación ni la ausencia de esta por parte del clínico.

En los pacientes en los que quedó indicado este estudio se obtuvo una muestra de 6 ml de sangre periférica almacenada en dos tubos de EDTA (ácido etildiaminotetraacético), uno de ellos se almacenó a -20 ° C y a partir del otro se realizó la obtención de ADN (ácido dextrirribonucleico) genómico. Tras obtener aproximadamente 100 ng (nanogramos) de ADN genómico del paciente se procedió -al igual que en el periodo prenatal- a la realización de cariotipo y FISH (hasta el año 2004), MLPA (de 2004-2009) o array-CGH de 2009 hasta la finalización del estudio.

IV.VI.II.V Técnica quirúrgica correctora de la coartación de aorta. Días de vida a la intervención

En los pacientes en los que se confirmó la coartación de aorta y que precisaron intervención quirúrgica se analizaron tanto la técnica quirúrgica como los días de vida a la intervención. Las técnicas quirúrgicas se dividieron para su análisis en dos categorías: la corrección por toracotomía lateral y cirugía sin necesidad de circulación extracorpórea (CEC), y la intervención por esternotomía media y técnica correctora con necesidad de cirugía extracorpórea.

En abordaje por toracotomía lateral, se clasificaron aquellos pacientes que fueron sometidos a una toracotomía izquierda medio posterior por cuarto espacio intercostal izquierdo y que, además, precisaron una técnica correctora de la coartación que no precisó circulación extracorpórea.

En la segunda categoría se clasificaron aquellos pacientes en los que el abordaje quirúrgico fue por esternotomía media longitudinal y en los que además la cirugía correctora precisó el apoyo de circulación extracorpórea.

Estas variables se analizaron con el objetivo de comparar el tipo de cirugía con los datos morfológicos y funcionales recogidos en época prenatal y observar la posibilidad de predicción antes del nacimiento del tipo de cirugía cardíaca que va a precisar el paciente.

IV.VI.III Variables de seguimiento cardiológico adicionales

Variables recogidas tras la evaluación del seguimiento cardiológico de los pacientes, tanto de los que presentaron coartación de aorta como de los que no en la época postnatal, con un periodo de seguimiento que varió desde 13 años como máximo hasta 2 años y 6 meses como mínimo. Este seguimiento se llevó a cabo con el fin de describir y aportar datos sobre la evolución de los niños que presentaron una coartación de aorta desde la época prenatal, cuya asociación con lesiones obstructivas cardíacas izquierdas en serie se describe en mayor porcentaje que en los pacientes con coartación de aorta con debut más tardío (76)(77). El seguimiento incluyó también a los niños en los que se sospechó en época prenatal la coartación de aorta y se descartó. En estos últimos pacientes, el tiempo mínimo de seguimiento antes del alta de cardiología, aunque no presentaran ningún defecto cardíaco, fue de un año como mínimo para descartar casos de coartación de aorta con debut clínico tardío.

El análisis se sirvió de la revisión de las historias del servicio de Cardiología Infantil del Hospital La Paz. Se establecieron las siguientes categorías en la evolución de los pacientes:

- a) Alta: cuando el paciente fue dado de alta del servicio de cardiología infantil por no presentar ninguna alteración cardíaca morfológica o funcional.
- b) *Exitus* del paciente: los casos en los que éste fallece durante el seguimiento cardiológico.

- c) Recoartación de aorta y coartación residual: pacientes en los que durante el seguimiento y tras ser intervenidos quirúrgicamente de una coartación de aorta, presentan un estrechamiento a nivel de la aorta torácica descendente en la ecocardiografía superior al 50% respecto a la zona preestenótica, con un gradiente ecográfico sistólico significativo (78), y que además presentan prolongación diastólica y flujo en aorta abdominal amortiguado. Para la evaluación del flujo en aorta torácica descendente se realizó un plano supraesternal eje largo, con aplicación del volumen muestra y DC alineado paralelamente a la zona intervenida de la coartación, con una velocidad de barrido de 50 mm/segundo con sincronismo electrocardiográfico. La estimación del flujo en la aorta abdominal se recogió desde un plano subcostal a nivel del situs abdominal. En los pacientes que presentaron una recoartación, se registró durante el seguimiento clínico si fueron sometidos a tratamiento percutáneo con angioplastia con balón y/o instauración de *stent*.
- d) Evolución a estenosis mitral: pacientes en los que durante el seguimiento cardiológico se constató con ecocardiografía transtorácica la presencia de una válvula mitral o aparato subvalvular mitral displásicos y la existencia de un gradiente diastólico medio superior a 3 mmHg registrado bajo sincronismo electrocardiográfico (79). Para dicha categorización el paciente se exploró en un plano apical 4 cámaras con aplicación del DC en la válvula mitral y trazado manual del registro doppler (Figura 27).

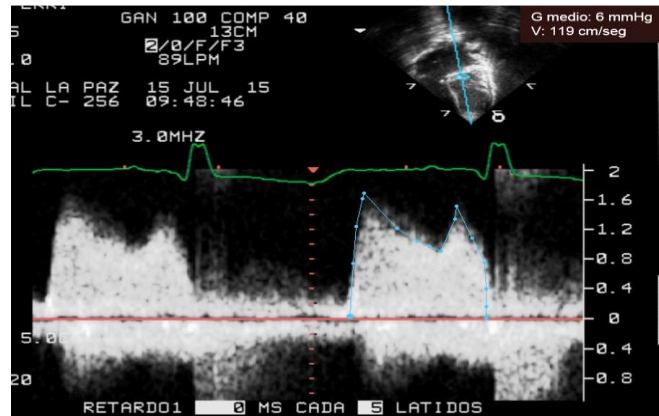


Figura 27. DC de la válvula mitral en un plano apical cuatro cámaras. G medio: gradiente medio; V: velocidad.

- e) Evolución a estenosis aórtica: pacientes que, tras ser seguidos en consultas de cardiología infantil, presentan en la ecocardiografía transtorácica una estenosis a nivel valvular aórtico, subvalvular o por encima de la válvula aórtica, supraválvular, con gradientes sistólicos superiores a 20 mmHG registrados con sincronismo electrocardiográfico. Para dicha clasificación se obtuvieron tanto un plano cinco cámaras con sonda en ápex cardíaco con ligera rotación horaria de la sonda, como un plano paraesternal eje largo con sonda aplicada en el segundo-cuarto espacio intercostal izquierdo, y aplicación de modo bidimensional, doppler color y DC con velocidad de barrido de 50 mm/segundo.
- f) Combinación de lesiones obstructivas izquierdas: pacientes en los que durante el seguimiento se objetivaron la presencia de afectación de dos o más lesiones izquierdas, o bien afectación en el mismo paciente de dos de las lesiones descritas previamente: válvula mitral, o aorta a nivel subvalvular, valvular o supraválvular.

g) Seguimiento: pacientes intervenidos o no que no evolucionan a ninguna de las anteriores categorías, pero son seguidos a final del estudio en consultas externas de Cardiología Infantil.

IV.VII Análisis estadístico de los datos

Se realizó el análisis de datos con el paquete estadístico SPSS 11.5 para Windows y estadística descriptiva resumen de las variables cuantitativas con inclusión de número de niños en cada grupo, media (m), desviación estándar (DE) mediana (M), mínimo, máximo y cuartiles 25 % (Q25) y 75% (Q75). Estudio de frecuencias de las variables categóricas.

Comparación entre variables cuantitativas continuas con el estadístico U de Mann-Whitney, análisis de frecuencias de variable cualitativas con test de la Chi-cuadrado o Test exacto de Fisher. La correlación con variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson.

Para el estudio de validez de pruebas diagnósticas se han calculado los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), junto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Se exploraron diferentes puntos de corte en función de las propiedades diagnósticas deseadas en cada situación. El rendimiento diagnóstico global de las pruebas problema respecto a la coartación de aorta se evaluó mediante análisis de curvas ROC, midiendo el área bajo la curva y su IC y tanto en paralelo como en serie usando diferentes puntos de corte y diferentes pruebas.

Para el estudio de patología cardíaca asociada con la coartación de aorta en la vida intrauterina, se realizó un análisis de regresión logística multivariante buscando el efecto independiente (ajustado) de las principales lesiones cardíacas descritas como asociadas y potenciadoras de coartación de aorta (CIV, VAB y VCSI). Se definirán valores estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

IV.VIII Esquema de presentación de resultados

Debido a que en época prenatal solo se puede establecer el diagnóstico de la coartación de aorta como sospecha -y en este estudio de validación de prueba diagnóstica la prueba oro es la ecocardiografía postnatal- en los resultados se alterará la división previa de pacientes y métodos en variables prenatales y postnatales. Se presentaran ciertos datos, como las alteraciones cardíacas observadas diferentes a la CIV, VAB y VCSI y las anomalías genéticas de los pacientes, de forma global, sumando los resultados de su estudio tanto en vida fetal como postnatal.

Los resultados aparecen detallados con el siguiente orden:

- I. Características basales prenatales y neonatales: en este apartado se presentan los datos descriptivos de la muestra y las características clínicas de los pacientes en vida prenatal/postnatal con el fin de comprobar la homogeneidad entre el grupo de fetos que presentan coartación al nacimiento y los que no la desarrollan; para el entendimiento global del paciente se presentan los datos derivados de los estudios genéticos.
- II. Semanas de edad gestacional en el momento de la sospecha y motivo de la misma contrastando los datos entre los fetos con coartación demostrada al nacimiento y sin coartación.
- III. Ocurrencia de hipoplasia del arco aórtico: se detalla el número de pacientes con hipoplasia del arco aórtico constatada por ecocardiografía postnatal, ya que éste es el dato anatómico que orienta en época prenatal al diagnóstico de coartación de aorta.

- IV. Factores predictivos anatómicos y funcionales en época prenatal. Tras comprobación en el niño de la lesión obstructiva del arco se estudiará las diferencias anatómicas y funcionales entre los fetos con coartación postnatal y fetos con sospecha no confirmada. Este apartado es, a nuestro entender, uno de los más importantes de nuestra investigación.
- V. Lesiones cardíacas asociadas a la coartación de aorta: presentación de las lesiones cardíacas que en nuestra muestra han demostrado tener una asociación con la coartación de aorta en vida fetal y cuya presencia puede ayudar al clínico a sospechar esta anomalía.
- VI. Factores predictivos de intervención quirúrgica y del tipo de cirugía: se presentan los factores asociados o no a la necesidad de intervención de coartación de aorta y al tipo de intervención quirúrgica.
- VII. Factores predictivos anatómicos de la coartación de aorta según semanas de edad gestacional: en este apartado se presentarán las diferencias que puede encontrarse el clínico al observar la anatomía cardíaca fetal, según los diferentes momentos de edad gestacional, y por lo tanto la diferencia a la hora de interpretar los diferentes factores predictivos de coartación de aorta.

VIII. Estrategia de predicción de coartación de aorta: en este apartado se presentará la estrategia de diagnóstico obtenida tras la evaluación de los diferentes factores predictivos en época prenatal de lesión obstructiva del arco aórtico y, en consecuencia, constituye el apartado principal junto al descrito previamente en el punto IV de nuestra investigación.

IX. Datos adicionales de seguimiento. Se presentan las características y la evolución de todos los pacientes de la muestra tanto de los verdaderos positivos como de los falsos positivos.

Las variables cuantitativas se expresan en media (m) y desviación estándar (DE) y, cuando se precise, en mediana (M), y cuartiles 25 % (Q25) y 75% (Q75). Las variables cualitativas se presentan en porcentaje. Las curvas ROC se presentan con el área bajo la curva e IC al 95%.

IV.IX Aprobación del Comité Ético

El presente estudio fue evaluado por el Comité Ético del hospital, que aprobó su realización en el Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Infantil La Paz con la autora como investigadora principal y los directores de tesis como coinvestigadores. La resolución del Comité de Ética e Investigación se adjunta en el presente documento como Anexo I.

V RESULTADOS

V.I Características basales prenatales y neonatales.

Durante el periodo de reclutamiento se incluyó a 66 pacientes con sospecha prenatal de coartación de aorta; en 35 de ellos se confirmó al nacimiento la coartación (verdaderos positivos) y en 31 se descartó (falsos positivos) con una prevalencia de coartación de aorta en nuestro estudio del 53%.

De los 35 con coartación, 28 requirieron cirugía reparadora. De los siete pacientes sin cirugía, dos fallecieron antes de ser intervenidos y cinco presentaron una combinación de lesiones obstructivas izquierdas, estables hemodinamicamente, en seguimiento en espera de momento oportuno de corrección de todas las lesiones en una única cirugía. Uno de los pacientes que falleció antes de la intervención quirúrgica presentaba además una hernia diafragmática con hipoplasia pulmonar y los padres decidieron una limitación del esfuerzo terapéutico; el otro paciente con coartación no operada que falleció padecía un síndrome de Noonan con evolución intraútero a síndrome de Shone y fibrilación ventricular incontrolable. También en este caso los padres decidieron limitar el esfuerzo terapéutico.

Tanto el grupo en los que se confirmó la coartación como en los que se descartó, las características basales, tanto en las variables prenatales como en las variables neonatales, eran muy homogéneas tal y como se detalla en la tabla 4. Las variables cuantitativas se expresan en media (m) y desviación estándar (DE). Las variables cualitativas en porcentaje.

	Grupo coartación confirmada N=35	Grupo coartación descartada n=31	p
Sexo Varón/ Mujer	22 (63%) /13 (37%)	16 (52%) / 15 (48%)	0,35
Translucencia nuchal	2,427 mm (DE=3,39)	1,824 mm (DE=1,26)	0,869
Realización amniocentesis y/o estudio genético neonatal	12 (34,2%)	8 (25,8%)	0,593
Anomalía genética positiva/estudio genético realizado	3 (25%)	2 (25%)	1
Peso al nacimiento (kg)	3,096 (DE=432,44)	2,942 (DE=553,61)	0,37

Tabla 4. Características basales prenatales y neonatales de la muestra

En los análisis genéticos realizados, tanto en vida prenatal como en postnatal, se hallaron tres anomalías en el grupo en el que se confirma la coartación y dos en el grupo de fetos finalmente sin coartación de aorta.

En los fetos con coartación se detectó un síndrome de Noonan con resultado genético positivo para esta entidad, un síndrome de Williams y una microdelección del cromosoma 10, detectada de forma postnatal, en una paciente con estudio genético normal en vida intrauterina. En el paciente con síndrome de Noonan la confirmación genética se obtuvo postnatalmente presentando en la amniocentesis un cromosoma 15 marcador.

Entre los fetos sin coartación, se detectaron una trisomía 21 o síndrome de Down y un síndrome de Rischer-Schinzel, con anomalía cromosómica en mosaico en sangre periférica, y pendiente de cultivo de fibroblastos; en vida prenatal este paciente había presentado un estudio genético normal.

V. II Semanas de edad gestacional al diagnóstico de posible coartación de aorta

Tal y como se observa en la figura 28, la media de semanas de edad gestacional, en la que se estableció la sospecha y en la que las gestantes fueron enviadas al cardiólogo infantil fue significativamente menor en los fetos en los que se confirmó la coartación en la época postnatal (30,14 semanas (DE=5,045)) respecto a los que se descartó la sospecha (32,78 semanas (DE=5,160)).

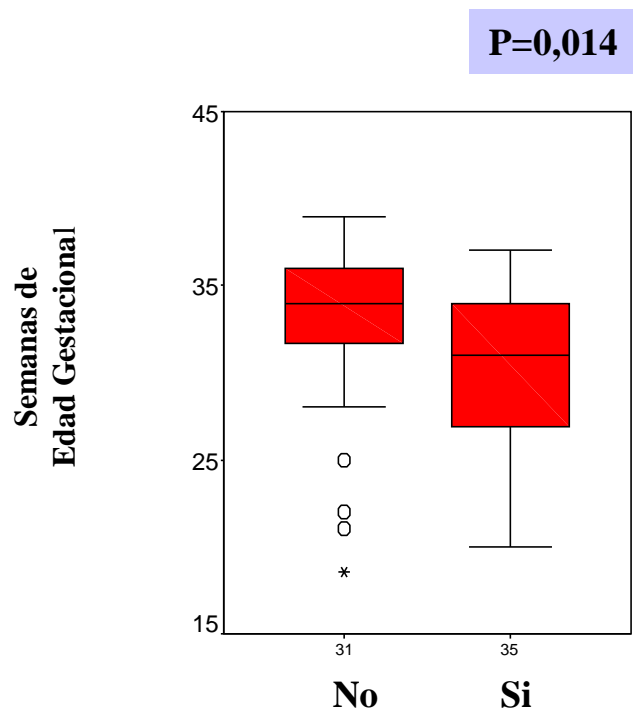


Figura 28. Box-Plot. Media de semanas de edad gestacional en la que se establece la sospecha prenatal de coartación de aorta.

V.III Motivo de sospecha de coartación de aorta

La mayoría de los pacientes fueron enviados por la existencia de desproporción de cavidades derechas/izquierdas a favor de las derechas; el segundo motivo de derivación en un porcentaje bastante menor fue la existencia de una comunicación interventricular con desproporción de cavidades cardíacas y el tercer motivo, tal y como se muestra en la tabla 5, la desproporción del arco ductal y del arco aórtico. No se encontraron diferencias significativas en el motivo derivación entre los fetos con coartación confirmada respecto coartación descartada al nacimiento ($p=0,10$).

Motivo de sospecha	N	%
Desproporción de cavidades cardíacas derechas/izquierdas	56/66	84,8%
Desproporción de arcos	3/66	4,5%
Presencia de CIV con desproporción de cavidades cardíacas	7/66	10.6%

Tabla 5. Motivo de sospecha de coartación de aorta en vida intrauterina.

V.IV Presencia de hipoplasia del arco aórtico en niños con sospecha prenatal de coartación de aorta.

El estudio de la disminución del arco aórtico transverso por el cardiólogo infantil determinó que el porcentaje de hipoplasia aórtica, en las coartaciones sospechadas en la época fetal y confirmadas al nacimiento, fue de un 77,4%. El 22.6% de los fetos con coartación presentaron dimensiones de esta zona anatómica dentro del rango normal en época postnatal.

El porcentaje de fetos con hipoplasia del arco aórtico en el grupo con coartación fue muy superior al de fetos con sospecha, pero sin coartación al nacimiento, ($p < 0,001$) tal y como se observa en la tabla 6 expresada en tamaño de la muestra evaluada (n) y porcentaje.

	Coartación no confirmada n (%)	Coartación confirmada n (%)	
Arco transverso normal	28/35 (80 %)	7/35 (20%)	n= 35
Arco transverso hipoplásico	2/26 (7,6%)	24/26 (92,3%)	n= 26

Tabla 6. Hipoplasia del arco aórtico postnatal en fetos con sospecha intrauterina de coartación de aorta ($p < 0,001$).

V.V Factores predictivos anatómicos

V.V.I Ratio T/M

Al comparar la desproporción entre el ventrículo derecho/izquierdo fetal, a través del ratio T/M, se encontró que los fetos que presentaban coartación al nacimiento tenían ratios significativamente superiores (1,73 (DE=0,38)) o lo que es lo mismo un mayor predominio del ventrículo derecho sobre el izquierdo, que el grupo en los que la coartación solo fue una sospecha (1,47 (DE=0,29)). Sin embargo, pese a las diferencias significativas, ambos grupos presentaron un solapamiento de datos importante tal y como se puede observar en el Box-plot representado en la figura 29.

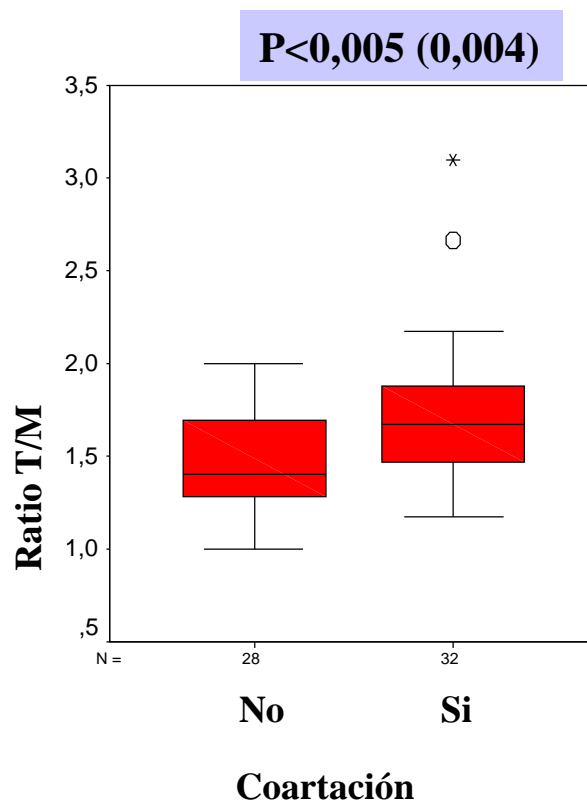
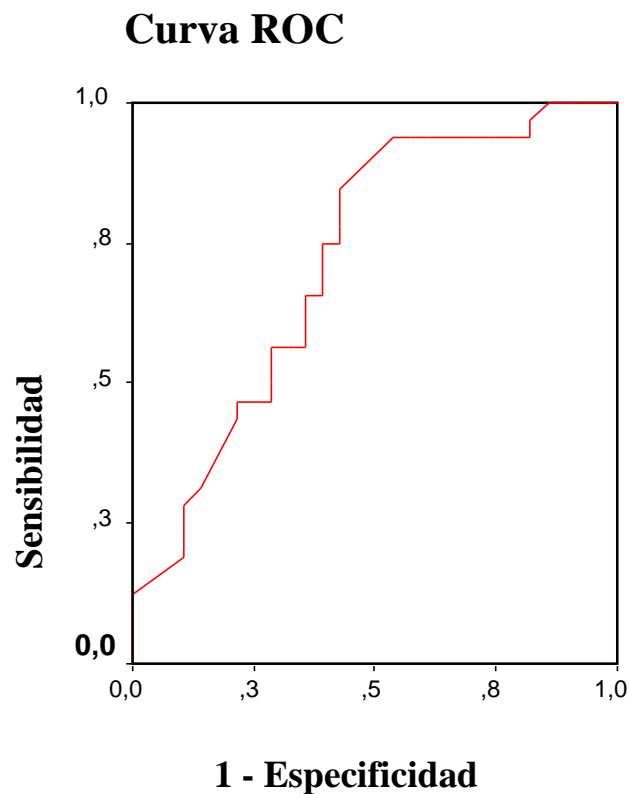


Figura 29. Box-Plot del ratio T/M

Al realizar la curva ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico global del ratio T/M, encontramos un área bajo la curva de 0,71 con un IC al 95% (0,587-0,851) (figura 30).

Con el fin de priorizar sensibilidad seleccionamos el punto de corte, ratio T/M $\geq 1,38$, con el que encontramos una sensibilidad del 93,8%, especificidad del 47%, VPP 66,7% y VPN del 86,6% en la predicción prenatal de coartación ($p=0,001$).

El ratio T/M $\geq 1,6$ disminuyó la sensibilidad -65,6%- y aumento la especificidad a 64% con VPP del 67,7% y VPN 62% ($p=0,037$).



Área	Error Estándar	P	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,719	,067	,004	,587	,851

Figura 30. Curva ROC del ratio T/M

V.V.II Ratio P/Ao

Igualmente, los fetos en los que se confirmó la sospecha o verdaderos positivos presentaron medias del ratio P/Ao significativamente superiores, 1,78 (DE=0,31) respecto a los que no se coartaron 1,45 (DE=0,32) con un grado de solapamiento de valores entre ambos grupos menor que en la variable previa, tal y como se observa en la figura 31.

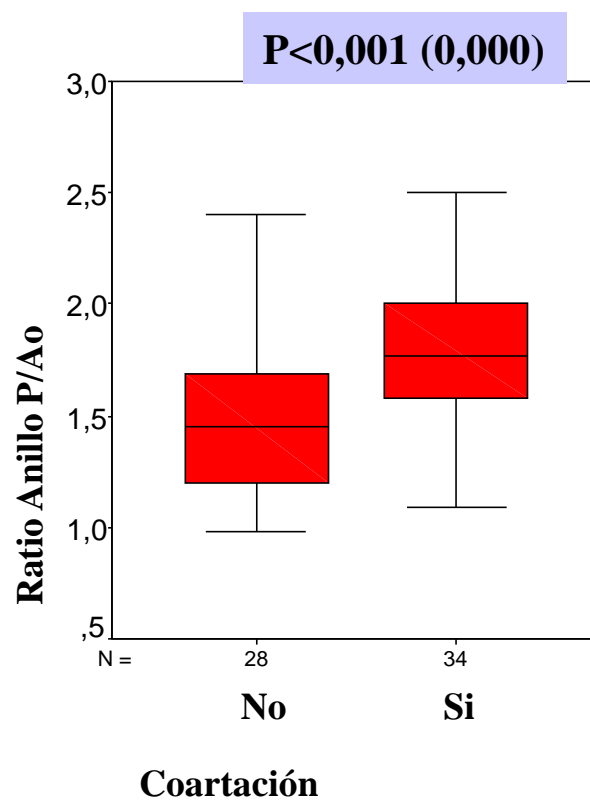


Figura 31. Box-plot del ratio P/Ao

Se analizó para esta variable la capacidad de clasificación diagnóstica en fetos con coartación y sin coartación, con la curva ROC que mostró un área bajo la curva de 0,77, con un IC del 95% (0,66-0,89). (Figura 32).

Una vez obtenida la confirmación de la capacidad de clasificación en época prenatal con el ratio P/Ao en verdaderos positivos y falsos positivos, se exploraron diferentes puntos de corte, determinándose para un ratio igual o superior a 1,60 una sensibilidad del 73,5%, una especificidad del 67,9% con VPP 73,5% y VPN 67,9% ($p=0,02$).

Para el ratio igual o superior a 1,54 la sensibilidad fue de 85,3%, la especificidad del 67,9% y los VPP y VPN del 76,3% y 79,2% respectivamente ($p<0,001$).

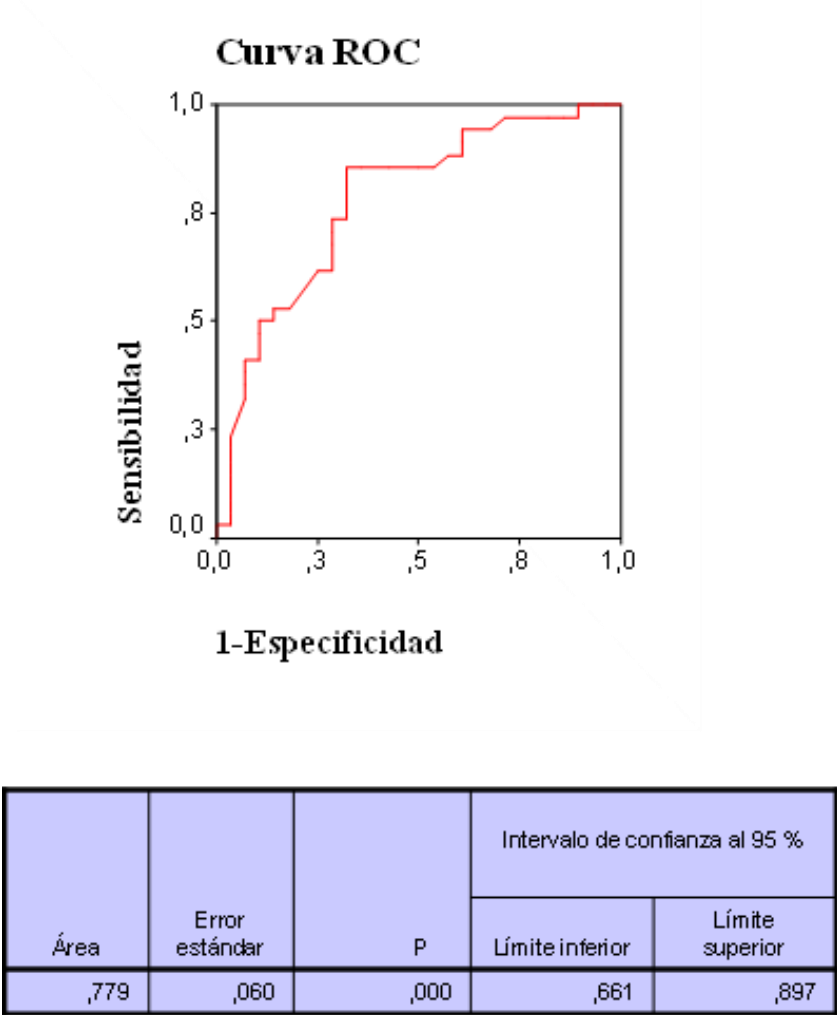


Figura 32. Curva ROC del ratio P/Ao

V. V.III Ratio istmo/ductus (I/D)

En nuestro trabajo estudiamos la desproporción de vasos, a nivel del mediastino fetal, en el plano 3VT comparando el tamaño del istmo aórtico con el del ductus arterioso fetal. Nosotros encontramos que los fetos con coartación presentaron en vida fetal ratios significativamente inferiores 0,52 (DE=0,09), respecto los fetos que no desarrollaron coartación 0,75 (DE=0,13). El grado de solapamiento de valores entre ambos grupos en esta variable fue claramente menor que en las variables previas (figura 33).

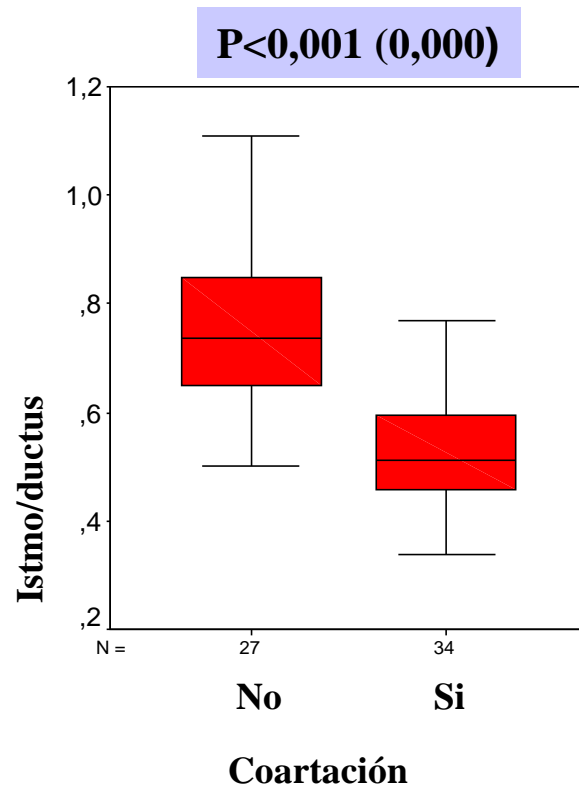


Figura 33. Box-plot del ratio I/D.

Al estudiar la capacidad de discriminación diagnóstica, para el estudio de coartación, de esta desproporción a nivel de arcos encontramos un área bajo la curva de 0,927 con IC al 95% (0,863-0,991), tal y como se muestra en la figura 34.

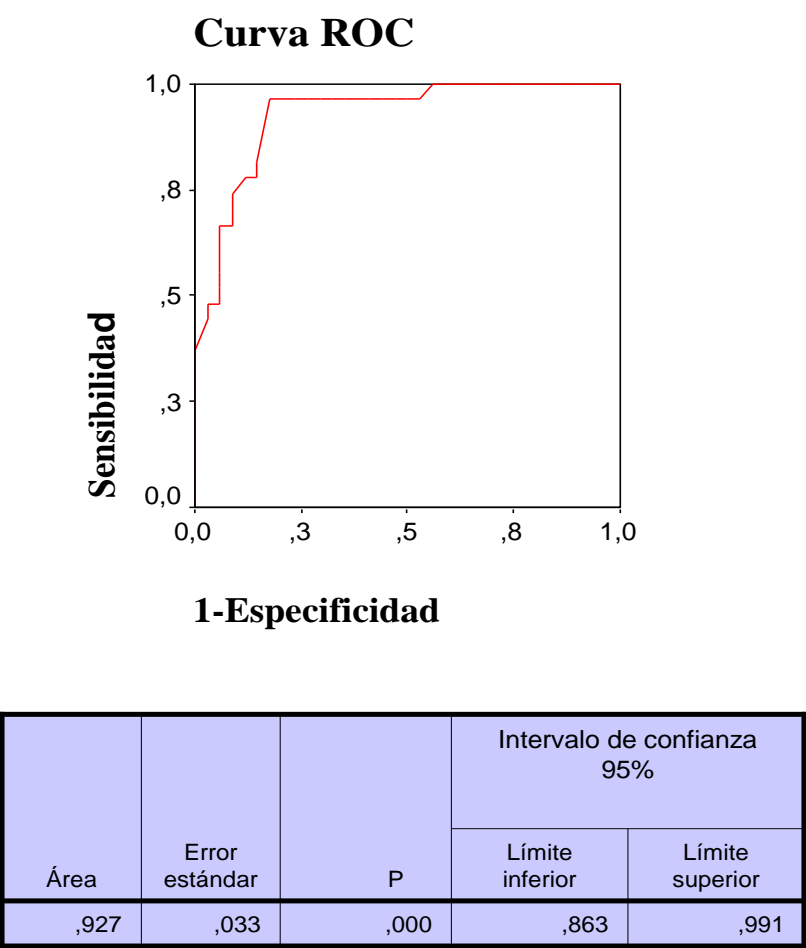


Figura 34. Curva ROC del ratio I/D.

Tras la obtención de esta curva ROC decidimos seleccionar varios puntos de corte para el cálculo en cada uno de ellos de sensibilidad y especificidad.

El primero que seleccionamos fue un punto de corte de alta sensibilidad; con un ratio istmo/ductus inferior a 0,74 se determinó una sensibilidad de 94,1% y una especificidad de 48,1% en el diagnóstico prenatal de anomalía obstructiva del arco aórtico ($p<0,01$).

El segundo punto de corte que seleccionamos fue un punto de corte en el que se priorizó la especificidad del diagnóstico; con un ratio istmo/ductus inferior a 0,6 encontramos una sensibilidad de 76,5% y una especificidad de 96,3% con $p<0,001$ (tabla 7).

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP+	VPP-	p
0,74	94,1%	48,1%	86,7%	69,6%	<0,001
0,6	76,5%	96,3%	96,3%	76,5%	<0,001

Tabla 7. Puntos de corte del ratio istmo/ductus. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

V.V.IV Z-score ístmico

Analizamos el z-score del istmo aórtico fetal para valorar si existía hipoplasia del istmo aórtico en los casos que presentaban coartación y diferenciar si el ratio istmo/ductus bajo en vida fetal se debía a hipoplasia aórtica, o también a una dilatación del ductus arterioso. Se encontró que los fetos coartados presentaban istmos aórticos significativamente inferiores -2,5 DE (DE=1,28) respecto a los no coartados, -0,7 DE (DE=1,3), con un grado de solapamiento entre los valores de esta variable entre ambos grupos bajo, tal y como se observa en el box-plot representado en la figura 35.

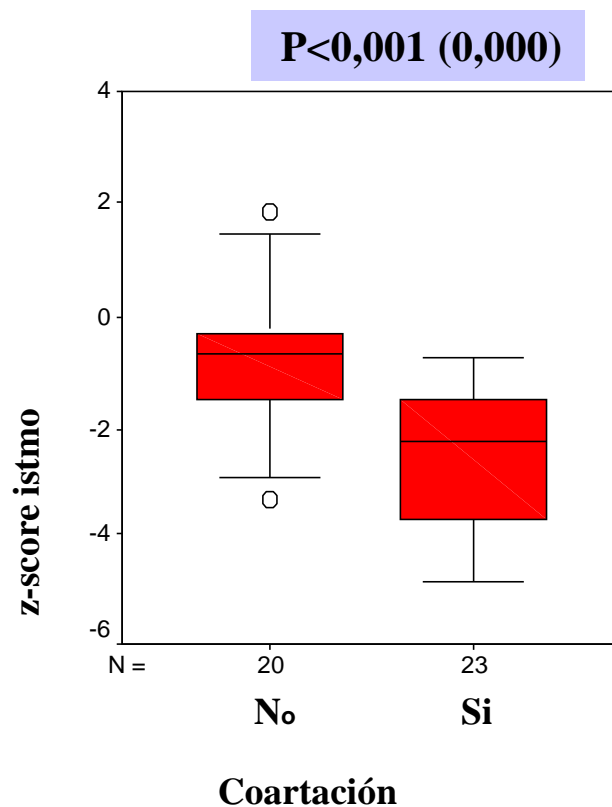
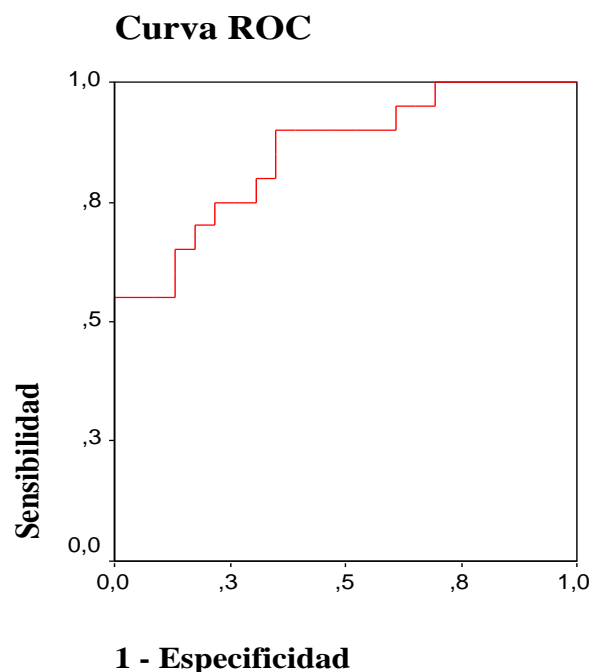


Figura 35. Box-Plot del z-score del istmo aórtico fetal.

Al realizar la curva ROC para esta variable y observar su rendimiento diagnóstico, encontramos un área bajo la curva de 0,852 con un IC 95% entre 0,739 y 0,965 (Figura 36). Tras explorar varios puntos de corte, determinamos que, con un z-score del istmo aórtico inferior o igual a -2 DE encontramos una sensibilidad del 59,1% y especificidad del 90%, -VPP 86,7% y un VPN 66,7%- para el diagnóstico de coartación de aorta antes del nacimiento ($p=0,001$).

Un z-score del istmo aórtico fetal inferior a -1,27 DE, valor dentro del rango normal, presentó una sensibilidad del 82,6% y especificidad del 70% -VPP 76 %, VPN de 77,8%- en este diagnóstico ($p=0,001$).



Área	Error estándar	P	Intervalo confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,852	,058	,000	,739	,965

Figura 36. Curva ROC del z-score del istmo aórtico fetal

V. V.V Z-score ductal

Al contrario de lo que encontramos con el z-score del istmo aórtico fetal, los fetos con coartación respecto a los que finalmente no la desarrollaron, tuvieron un tamaño mayor por z-score del ductus arterioso, 1,71 DE (DE=1,3) frente a 0,75 DE (DE=1,45) ($p<0,05$). Sin embargo el solapamiento de valores del z-score ductal entre los fetos coartados y no coartados fue más importante que para las otras variables y el área bajo la curva, al observar la discriminación diagnóstica para esta variable, fue de 0,71 con un IC al 95% entre 0,55 y 0,878 (Figura 37).

Un z-score ductal ≥ 2 DE se asoció a una sensibilidad del 39% y a una especificidad del 89%, -VPP 81,8%, VPN 53,3%- ($p=0,075$). Los puntos de corte de alta sensibilidad -91,3%- estuvieron dentro del rango normal de valores de esta variable, -0,3 DE.

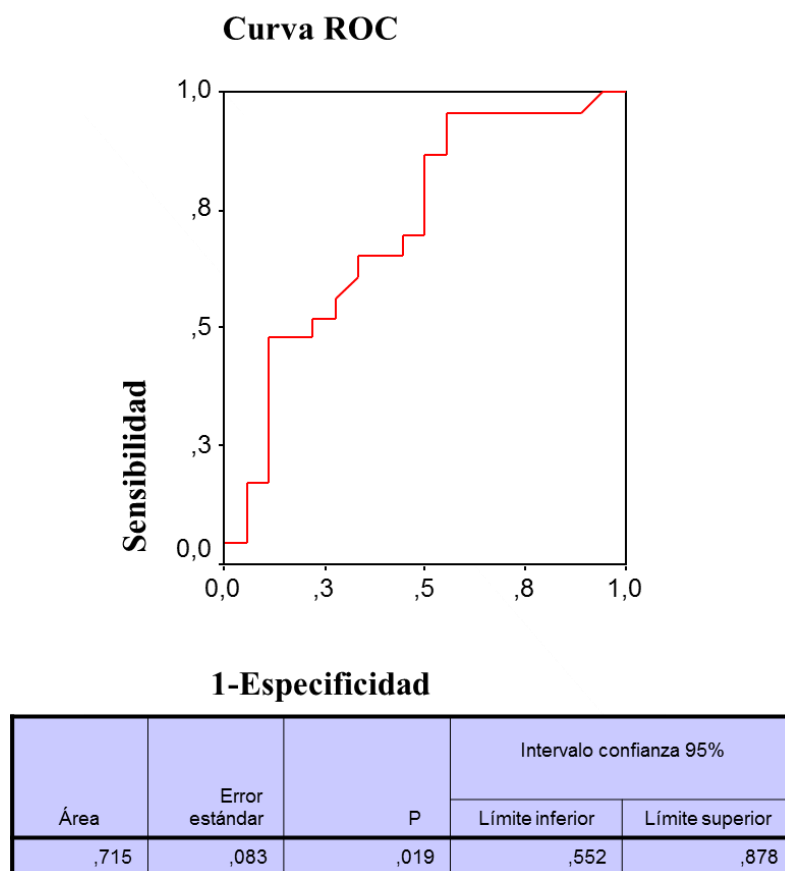


Figura 37. Curva ROC del z-score ductal.

V.V.VI Presencia de muesca posterior en el arco aórtico

El estudio en el ecocardiograma fetal de la presencia de una muesca posterior en el arco aórtico se realizó en 17 pacientes; diez pertenecían al grupo sin confirmación de la coartación de aorta y siete al grupo de pacientes con coartación confirmada. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la existencia de muesca posterior en los fetos coartados respecto a los no coartados ($p=0,15$).

Tal y como se observa en la siguiente tabla, el 62,5% de los pacientes que presentaron una muesca posterior tuvieron una coartación confirmada al nacimiento y el 37,5% presentaron un arco aórtico sin obstrucción con una sensibilidad para la predicción de coartación de aorta en vida fetal del 71,4% y una especificidad del 70%.

	Coartación descartada n (%)	Coartación confirmada n (%)	
Arco aórtico fetal sin muesca posterior	7/9 (77,8 %)	2/9 (22,2%)	n= 9
Arco aórtico fetal con muesca posterior	3/8 (37,5%)	5/8 (62,5%)	n= 8

Tabla 8. Presencia de muesca posterior en el arco aórtico fetal ($p=0,15$).

V.VI Factores predictivos funcionales

V.VI.I Insuficiencia tricuspídea (IT)

La presencia o ausencia de IT se analizó en todos los fetos con sospecha prenatal de coartación de aorta. Las diferencias en su presencia o magnitud entre los fetos con coartación y entre los que al nacimiento se descartó esta enfermedad se observan en la tabla 9.

IT	Coartación descartada n (%)	Coartación confirmada n (%)	Total
Ausente	24 (55,8%)	19 (44,2%)	43 (65,2%)
Leve-Moderada o no significativa	5 (33,3%)	10 (66,7 %)	15 (22,7%)
Moderada-severa o significativa	2 (25%)	6 (75%)	8(12,1%)

Tabla 9. Magnitud de IT en los fetos con coartación confirmada/fetos con coartación descartada (p=0,52)

Al analizar con el estadístico Chi-cuadrado si existían diferencias significativas en ambos grupos de fetos el resultado fue negativo muy cerca del nivel de significación estadística con $p=0,52$. En los fetos con coartación fue más frecuente presentar IT significativa que no significativa o ausente.

La mayoría de los fetos en los que se descartó la coartación de aorta al nacimiento no tenían IT en vida fetal.

V.VI.II Alteración en el flujo aórtico (aceleración del flujo o flujo retrogrado)

Durante los años del presente estudio nosotros mejoramos progresivamente nuestra capacidad para valorar las alteraciones funcionales en los fetos que posteriormente desarrollaban una coartación de aorta, especialmente en la observación del flujo en el istmo aórtico.

En nuestra muestra total encontramos 13 pacientes (tabla 10) con alteración en el istmo aórtico pero el estudio sistemático de esta variable se empezó a aplicar desde el año 2010. En cuatro pacientes se observó un flujo retrogrado y en siete un flujo acelerado. En estos últimos se apreció además un flujo sanguíneo prolongado a la diástole en el estudio doppler.

La alteración del flujo en el istmo aórtico fetal ocurrió de una manera más frecuente en los fetos que desarrollaron coartación que en el grupo que no la desarrollaron ($p=0,014$) con una sensibilidad en la predicción de coartación de aorta de esta variable de 31,4% y una especificidad de 93,5% -VPP 84,6%, VPN 54,7%-.

	Coartación descartada n (%)	Coartación confirmada n (%)	
Flujo istmo aórtico normal	29 (54,7%)	24 (45,3%)	n= 53
Flujo istmo aórtico alterado	2 (15,4%)	11 (84,6%)	n= 13

Tabla 10. Alteración del flujo en el istmo aórtico en pacientes con sospecha prenatal de coartación de aorta ($p=0,014$).

V.VI.III Alteración en el flujo del foramen oval

La alteración de flujo del foramen oval fetal, es decir la presencia de un cortocircuito bidireccional o invertido izquierda derecha solo se refirió en seis pacientes, todos ellos incluidos en el grupo de fetos que presentaron coartación al nacimiento. En cuatro de ellos, se observó un desarrollo de las estructuras intracardíacas izquierdas en el límite bajo de lo normal y evolución postnatal con lesiones obstructivas en serie del lado izquierdo del corazón, el quinto desarrollo una recoartación de aorta y estenosis aórtica en el primer año de vida y el sexto, tras la corrección quirúrgica de la coartación, se encuentra en buena situación anatómica y funcional sin lesiones residuales.

V.VII Lesiones cardíacas asociadas a la coartación en vida fetal

Analizamos las lesiones cardíacas asociadas, presencia de CIV, VAB y VCSI fetal con la variable dependiente, coartación de aorta; para ello realizamos un análisis de regresión logística multivariante previo análisis crudo de cada variable de forma independiente.

En el análisis crudo de cada una de estas lesiones cardíacas, tal y como se observa en la tabla 11, solo se encontró asociación estadística con la coartación de aorta en vida fetal con la presencia de CIV y VAB.

	No coartación (Frecuencia, porcentaje)	Coartación de aorta (Frecuencia, porcentaje)	p
CIV	4/23 17,4%	19/23 82,6%	p<0,001
VAB	0 /23 0%	23/35 65,7%	p<0,001
VCSI	2/9 22,2%	7/ 9 77,8%	p=0,1

Tabla 11. Análisis de asociación independiente de CIV, VAB y VCSI con coartación de aorta. CIV: comunicación interventricular; VAB: válvula aórtica bicúspide; VCSI: vena cava superior izquierda.

Al efectuar el análisis de regresión logística multivariante para cada lesión cardíaca sobre la coartación (tabla 12) se encontró que la presencia de VAB, pese a no presentar diferencias estadísticamente significativas, mejoraba la capacidad predictiva del modelo estadístico y por tanto la capacidad de clasificar a los fetos como coartados o no coartados; la presencia de una VAB y coartación presentó en nuestro estudio una *Odds Ratio (OR)* que tendía al infinito, es decir, que la presencia de una VAB y sospecha prenatal de coartación de aorta constituyó una combinación que hacía muy probable la presencia de lesión obstructiva del arco aórtico en vida postnatal.

La presencia de CIV se asoció a coartación de aorta de manera cruda con una OR de 8 con IC 95% (2,3-27,8), al analizarse de manera multivariante con la presencia de VAB, el efecto ajustado dio como resultado un OR de 13 (2,7-66,5).

Variable	Beta	ES Beta	OR	p
CIV	2,60	0,814	13,5	p=0,001
VAB	22,35	7700,923	5,13 x10 ⁹	NS
Constante	-1,90	0,536		

Tabla 12. Modelo de regresión logística multivariable. Lesiones cardíacas asociadas a coartación.

Al analizar la capacidad predictiva de coartación de la asociación de CIV y VAB en vida fetal, se obtuvo un área bajo la curva de 0,921 con IC 95% (0,85-0,99) tal y como se observa en la figura 38.

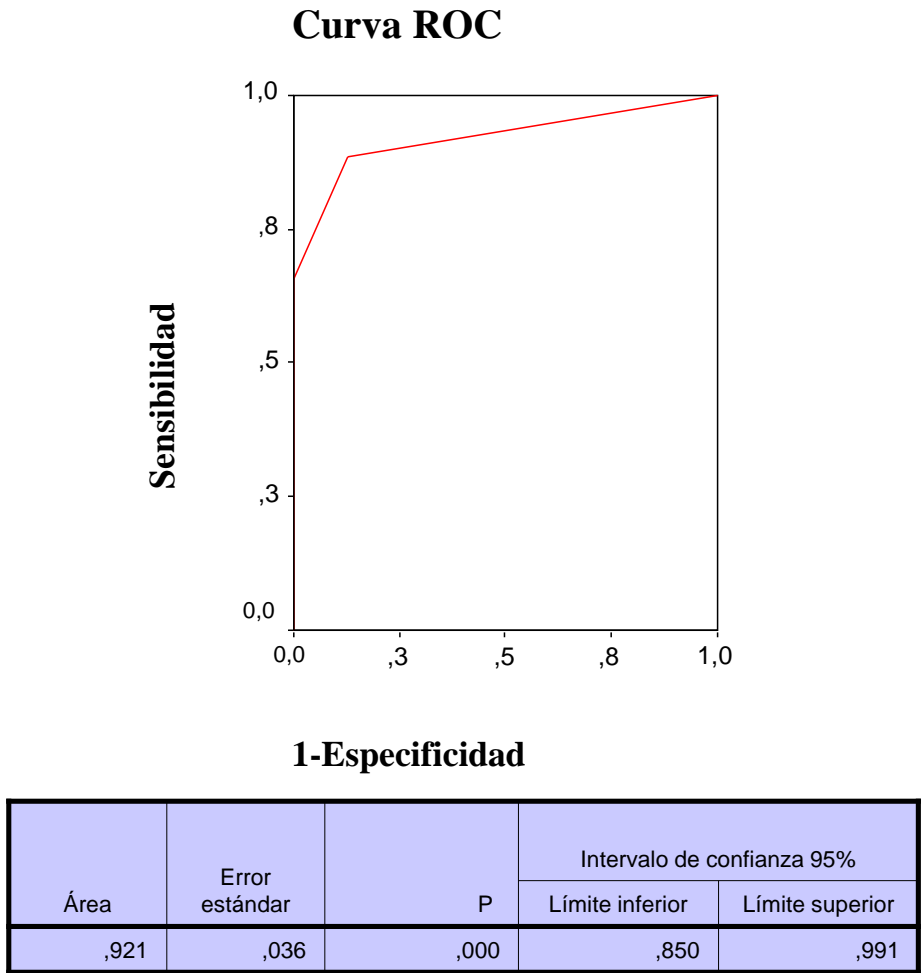


Figura 38. Curva ROC. Diagnóstico fetal de CIV y VAB

V.VIII Factores predictivos de la necesidad de cirugía en la coartación de aorta

En nuestra serie en el grupo de fetos en los que se confirmó la coartación, hubo 28 pacientes que fueron intervenidos (CoAo IQ) y siete que no fueron intervenidos (CoAo NIQ). El 80 % de los pacientes precisó intervención quirúrgica con una media de edad de 12,14 días de vida (rango 4-32 días).

De los siete pacientes no intervenidos, dos presentaban indicación quirúrgica pero fallecieron antes de la cirugía como se ha explicado previamente: por intención de tratar el 86% hubieran precisado una intervención quirúrgica neonatal.

La mitad de los pacientes intervenidos se corrigieron por toracotomía lateral sin necesidad de CEC y la mitad por esternotomía media con CEC.

No encontramos ningún factor predictivo anatómico que permitiera en época intrauterina diferenciar los pacientes con o sin intervención postnatal, tal y como se observa en la tabla 13.

Las alteraciones funcionales-alteración del flujo del istmo aórtico ($p=1$) e insuficiencia tricúspide ($p=0,44$) tampoco permitieron predecir dentro del grupo de coartados que niños necesitaban intervención y cuáles no.

		N	Media	DE	Rango	p
Ratio T/M	CoAo IQ	26	1,732	0,42	1,2-3,1	0,468
	CoAo NIQ	6	1,760	0,22	1,4-2	
Ratio P/Ao	CoAo IQ	28	1,795	0,329	1,1-2,5	0,619
	CoAo NIQ	6	1,755	0,266	1,2-2	
Ratio I/D	CoAo IQ	27	0,527	0,097	0,34-0,77	0,915
	CoAo NIQ	7	0,5260	0,104	0,37-0,66	
Z-score ductal	CoAo IQ	18	1,801	1,378	0,23-4,86	0,852
		5	1,388	1,341		
	CoAo NIQ				-0,93-2,31	
Z-score ístmico	CoAo IQ	18	-2,658	1,351	-4,87 -0,71	0,456
		5	-2,256	1,044		
	CoAo NIQ				-0,9 -3,63	

Tabla 13. Factores predictivos anatómicos en vida prenatal de la necesidad de intervención quirúrgica en coartación de aorta.

V.IX Predicción del tipo de cirugía correctora en época prenatal

Los pacientes coartados que fueron intervenidos con cirugía que precisó CEC y esternotomía media presentaron en la época prenatal z-scores del istmo aórtico y del ductus arterioso inferiores respecto a los que fueron intervenidos por toracotomía lateral sin necesidad de CEC.

Observamos que, efectivamente, los fetos que precisaban CEC y esternotomía media presentaban z-scores del istmo aórtico significativamente menores que aquellos en los que la anomalía se corregía por toracotomía lateral sin CEC con un escaso solapamiento de datos de esta variable al comparar los dos grupos (Figura 39) y con una curva ROC de 0,847 con IC 95% (0,52-1).

Cuando el z-score del istmo aórtico fue inferior a -2,7 DE la sensibilidad para la necesidad para la predicción de abordaje por esternotomía y necesidad de extracorpórea fue del 87,5% con especificidad del 87,5% ($p=0,025$).

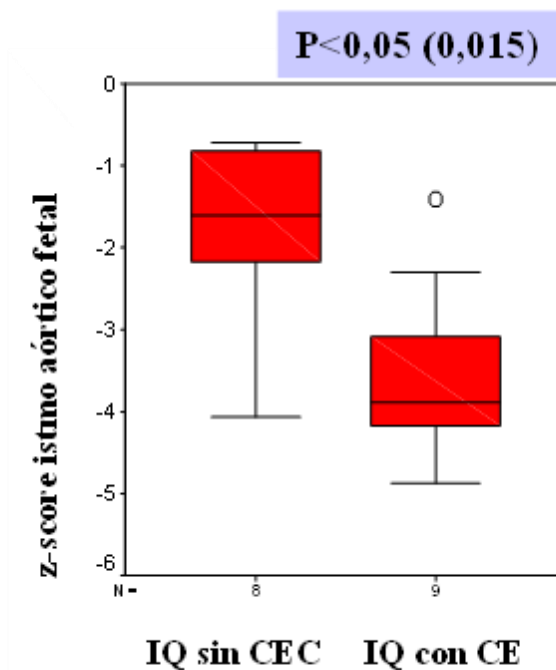


Figura 39. Box-Plot z-score ístmico fetal y predicción del tipo de cirugía.

La valores del z-score ductal fueron también significativamente inferiores en el grupo que preciso intervención con necesidad de CEC ($p=0,09$) con análisis de curva ROC para la predicción de este tipo de cirugía con un área bajo la curva de 0,87 IC 95% (0,668-1).

El resto de variables anatómicas como el ratio T/M, P/Ao o ratio I/D no mostraron diferencias entre los pacientes intervenidos con una técnica u otra (Tabla 14).

		N	Media	DE	Mínimo	Máximo	p
Ratio T/M	IQ sin CEC	13	1,778	,5424	1,2	3,1	0,576
	IQ con CEC	10	1,723	,2923	1,2	2,2	
	Total	23	1,754	,4430	1,2	3,1	
Ratio P/Ao	IQ sin CEC	13	1,932	,3674	1,1	2,5	0,68
	IQ con CEC	12	1,718	,2431	1,3	2,0	
	Total	25	1,829	,3263	1,1	2,5	
Ratio I/D	IQ sin CEC	12	0,5216	,09214	0,34	,75	0,488
	IQ con CEC	12	0,5084	,08255	0,41	,64	
	Total	24	0,5150	,08582	0,34	,75	
Z-score ductal	IQ sin CEC	8	2,5412	1,01017	1,32	4,18	0,09
	IQ con CEC	9	1,1267	1,44372	,23	4,86	
	Total	17	1,7924	1,42067	,23	4,86	
Z-score istmo	IQ sin CEC	8	-1,7513	1,11274	-4,07	-,71	0,016
	IQ con CEC	9	-3,4889	1,09236	-4,87	-1,42	
	Total	17	-2,6712	1,39197	-4,87	-,71	

Tabla 14. Factores predictivos anatómicos de cirugía con esternotomía y extracorpórea versus cirugía con toracotomía sin extracorpórea.

Respecto a las alteraciones funcionales se encontró, que pese a que la presencia de un flujo alterado en el istmo aórtico fue más frecuente en los pacientes que precisaron intervención con CEC (tabla 15), no existían por el momento diferencias estadísticamente significativas en este parámetro para la predicción del tipo de cirugía en época prenatal ($p=0,428$).

	IQ sin CEC n (%)	IQ con CEC n (%)	
Flujo en istmo aórtico normal	9/15 (60 %)	6/15 (40%)	n= 15
Flujo en istmo aórtico alterado	4/11 (36,4%)	7/11 (63,6%)	n= 11

Tabla 15. Alteración en el flujo del istmo aórtico fetal en pacientes que precisan cirugía con extracorpórea (IQ con CEC) versus cirugía sin CEC (IQ sin CEC) ($p=0,428$).

Cinco de los seis pacientes (83,3%) que presentaron una alteración en la dirección del flujo del foramen oval precisaron IQ con CEC y abordaje por esternotomía. Respecto a la IT no encontramos ningún tipo de diferencia en los pacientes intervenidos con una técnica u otra ($p=0,23$).

V.X Factores predictivos anatómicos corregidos según semanas de edad gestacional

Evaluamos los diferentes parámetros predictivos anatómicos corregidos según edad gestacional ya que, como hemos descrito previamente, existe una desproporción fisiológica a favor del ventrículo derecho en el tercer trimestre y este hecho puede confundir a la hora de interpretar los resultados y discernir entre fetos con coartación y sin esta enfermedad.

Nosotros evaluamos diferentes puntos de corte de semanas edad gestacional escogiendo por su funcionamiento en nuestra serie y su coherencia con la cronología del embarazo el punto de corte de las 28 semanas de edad gestacional ya que corresponde a las semanas iniciales del tercer trimestre de gestación.

V.X.I Ratio T/M según edad gestacional

Tanto en menores como en mayores de 28 semanas, los fetos coartación de aorta al nacimiento tuvieron ratios T/M significativamente mayores que los fetos sin coartación (1,72 (DE=0,35) versus 1,33 (DE=0,25) ($p=0,047$), 1,74 (DE=0,41) versus 1,4 (DE=0,30) ($p=0,019$) respectivamente).

El rendimiento diagnóstico de esta variable en la predicción de coartación se estudió por curvas ROC corregidas por semanas de edad gestacional: su precisión diagnóstica fue mayor si se utilizaba en fetos que se encontraban en el segundo trimestre tal y como se observa en la figura 40.

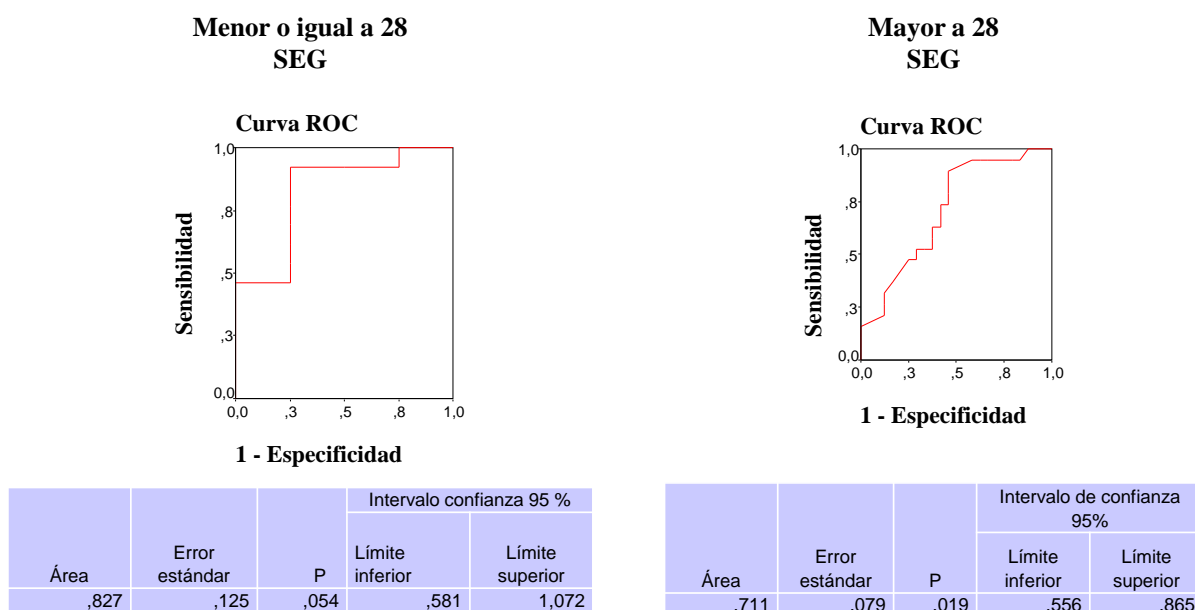


Figura 40. Curva ROC ratio T/M según semanas de edad gestacional (SEG).

Tras explorar varios puntos de corte, observamos que la capacidad de predicción de coartación de aorta cuando el ratio T/M fue $\geq 1,38$ mantuvo diferencias estadísticamente significativas tanto por debajo de 28 semanas como por encima de esa edad gestacional ($p=0,022$ y $p=0,012$ respectivamente).

Analizamos la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de este punto de corte en ambos periodos de la gestación: la sensibilidad para el ratio T/M $\geq 1,38$ se mantenía elevada en ambos periodos de la gestación, la especificidad disminuía de manera considerable al utilizarla en fetos de más de 28 semanas de edad gestacional (tablas 16 y 17).

≤28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	12/13 (92.3%)	77,8-100
Especificidad	3/4 (75 %)	32,6-100
VPP	12/13 (92.3%)	77-100
VPN	3/4 (75 %)	32,6-100

Tabla 16. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio T/M mayor o igual a 1,38 en edad gestacional \leq 28 semanas.

>28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	18/19 (94.7%)	84,6-100
Especificidad	10/24 (41,7 %)	41,7-61,4
VPP	18/32 (56.3%)	39,1-73,5
VPN	10/11 (90,9%)	73,9-100

Tabla 17. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio T/M mayor o igual a 1,38 en edad gestacional $>$ 28 semanas.

V.X.II Ratio P/Ao según edad gestacional

Como describimos previamente, los fetos con coartación en el análisis global presentaban ratios P/Ao, diámetros de anillos pulmonares respecto a los anillos aórticos, significativamente mayores que los fetos no coartados. Sin embargo, al ajustar esta variable por semanas de edad gestacional, encontramos que los fetos con edad gestacional inferior o igual a 28 semanas no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la medida de este ratio entre los fetos con coartación y sin coartación (1,8 (DE=0,37) versus 1,6 (DE=0,6) ($p=0,47$)).

En contraste a esto, por encima de 28 semanas los fetos con obstrucción del arco si presentaron ratios P/Ao significativamente mayores (1,72 (DE=0,27) versus 1,43 (DE=0,25) ($p=0,001$)). La capacidad de precisión diagnóstica en la discriminación de coartación de aorta en esta variable fue mayor cuando la utilizamos por encima de 28 semanas (Figura 41).

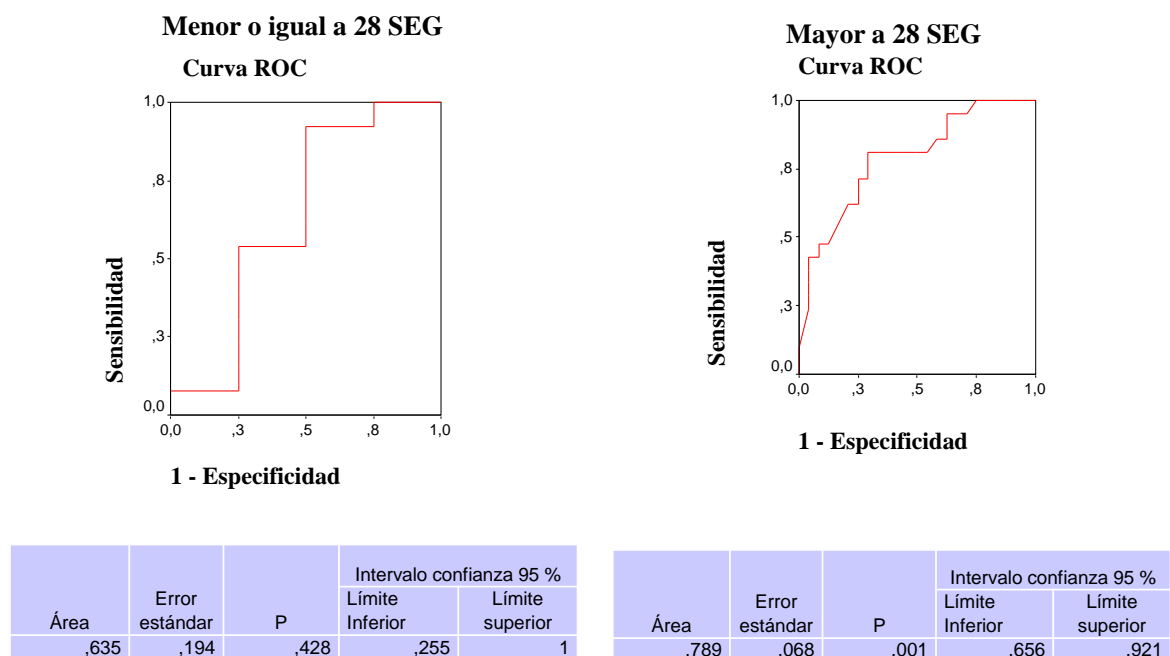


Figura 41. Curva ROC ratio P/Ao según edad gestacional.

El punto de corte $\text{ratio P/Ao} \geq 1,54$ no mostró diferencias estadísticamente significativas entre fetos coartados y no coartados en edades gestacionales iguales o inferiores a 28 semanas ($p=0,12$).

Por encima de este periodo de tiempo esta medida del ratio P/Ao fue un buen predictor de coartación de aorta con diferencias significativas entre los pacientes con coartación y sin esta patología ($p=0,001$). La sensibilidad en la predicción de coartación de aorta para este punto de corte se mantuvo adecuada en ambos periodos de la gestación pero la especificidad fue baja por debajo o igual a las 28 semanas (tablas 18 y 19).

≤ 28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	12/13 (92,3%)	77,3 -100%
Especificidad	2/4 (50%)	1-100%
VPP	12/14 (85,7%)	66,3-100%
VPN	2/3 (66,7%)	13-100%

Tabla 18. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio P/Ao mayor o igual a 1,54 en edad gestacional ≤ 28 semanas.

>28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	17/21 (81%)	64 -97,8%
Especificidad	17/24 (70,8%)	52,6-89%
VPP	17/24 (70,8%)	52,6-89%
VPN	17/21 (81%)	64,2-97,8%

Tabla 19. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio P/Ao mayor o igual a 1,54 en edad gestacional > 28 semanas.

V.X.III Ratio Istmo/ductus según edad gestacional

Los fetos con coartación demostrada al nacimiento, tanto si se encontraban por debajo o igual a las 28 semanas o por encima de ese periodo de la gestación, presentaron ratios I/D significativamente menores que los fetos en los que se descartó la sospecha (0,49 (DE=0,06) versus 0,82 (DE=0,13) ($p=0,004$) y 0,5 (DE=0,10) versus 0,73 (DE=0,13) ($p<0,001$) respectivamente).

La capacidad de predicción de coartación, y de clasificación diagnóstica, de esta variable fue muy buena, tanto en un periodo de tiempo como en otro, tal y como se observa en la siguiente figura (Figura 42).

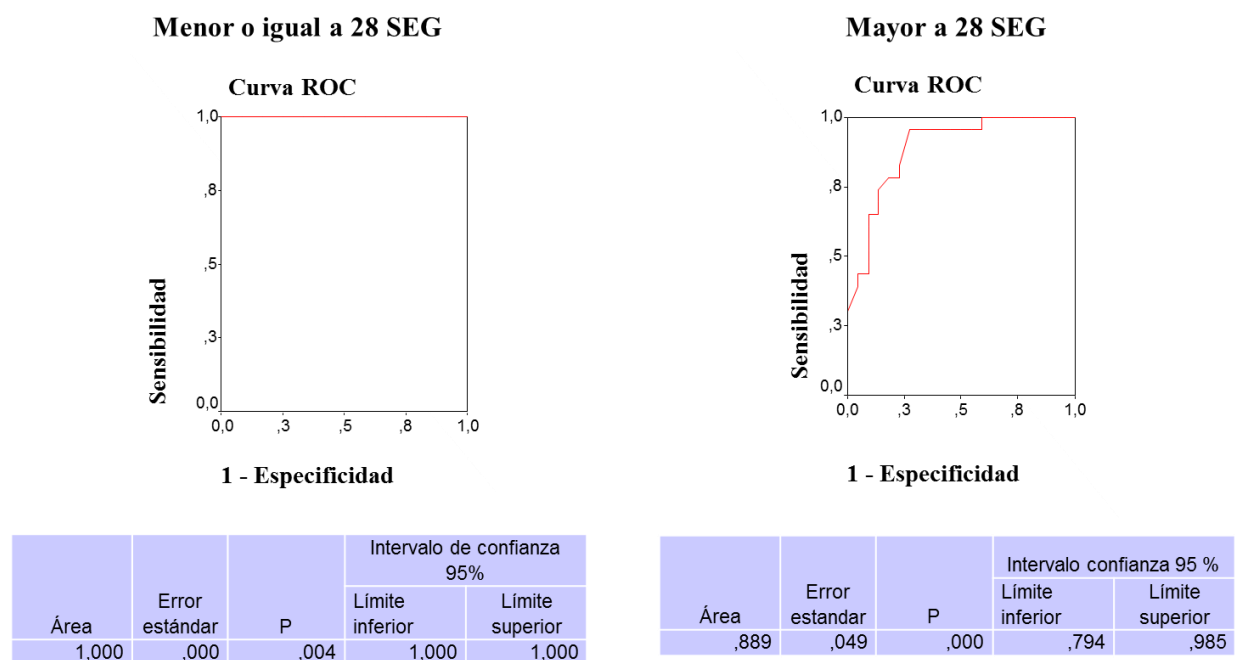


Figura 42. Curva ROC del ratio istmo/ductus ajustada por semanas de edad gestacional.

Tras observar la capacidad de discriminación diagnóstica global del ratio istmo/ductus estudiamos el comportamiento de los puntos de corte descritos previamente en esta variable: escogimos un punto de alta sensibilidad (ratio I/D $<0,74$) y uno de alta especificidad (ratio I/D $<0,6$).

El ratio I/D $<0,74$ (tablas 20,21) demostró una buena capacidad de discriminación entre fetos coartados y no coartados tanto en épocas precoces de la gestación como en épocas tardías (($p=0,07$) y ($p=0,017$) en menores o iguales de 28 semanas y en mayores 28 semanas respectivamente). Sin embargo, aunque esta variable mostró una sensibilidad elevada en la predicción de la coartación, tanto por debajo como por encima de las 28 semanas, la especificidad disminuyó considerablemente en el tercer trimestre de la gestación.

≤28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	12/12 (100%)	
Especificidad	3/4 (75 %)	32,6-100 %
VPP	12/13 (92,3%)	77,8-100 %
VPN	3/3 (100)	

Tabla 20. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio I/D inferior a 0,74 en edad gestacional ≤ 28 semanas.

>28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	20/22 (90,9%)	78,9-100 %
Especificidad	10/23 (43,5 %)	23,2-63,8 %
VPP	20/33 (60,6%)	43,9-77,3 %
VPN	10/12 (83,3)	66,2-100 %

Tabla 21. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio I/D inferior a 0,74 en edad gestacional > 28 semanas.

Ante estos resultados de pérdida de especificidad del ratio I/D $<0,74$, estudiamos el comportamiento de este ratio a lo largo de la gestación y aunque no se observó una correlación lineal con el coeficiente de correlación de Pearson entre los valores del istmo/ductus y las semanas de edad gestacional ni en la muestra total ($r=0,15$ y $p=0,22$), ni en el grupo sin coartación ($r=-0,19$ y $p=0,33$), sí que se determinó una tendencia de este ratio a disminuir en sus valores al final del embarazo, incluso en fetos sin coartación.

Posteriormente, evaluamos a los fetos que se encontraban por encima de 34 semanas de edad gestacional y que no desarrollaron coartación, y hasta en un 52,9% de los casos presentaban valores istmo/ductus inferiores a 0,74; punto descrito previamente de alta sensibilidad en la predicción prenatal de la coartación de aorta, pero no estudiado en fetos normales al final de la gestación (Figura 43).

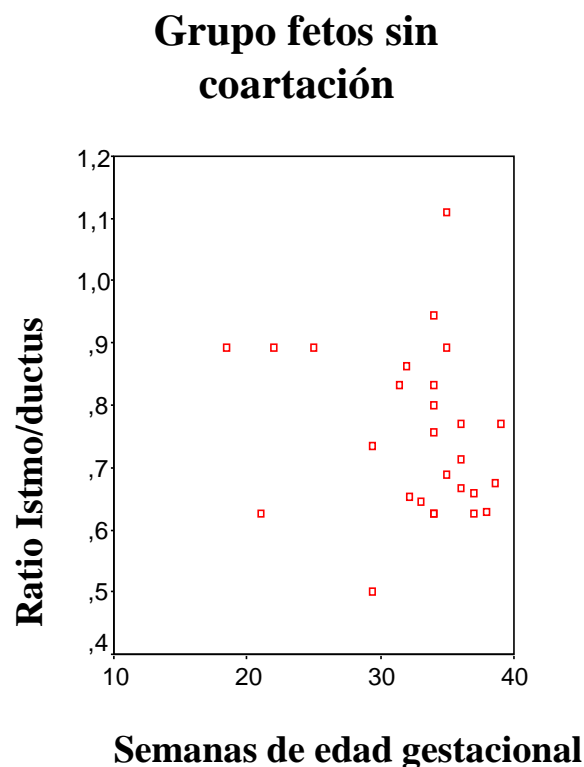


Figura 43. Distribución del ratio I/D en el grupo de fetos sin coartación de aorta según semanas de edad gestacional.

Respecto al punto de corte de alta especificidad, para la predicción de coartación, en esta variable -ratio I/D <0,6- demostró muy buena capacidad de predicción de coartación de aorta tanto por debajo o igual a las 28 semanas ($p=0,01$) como por encima de esa edad gestacional ($p <0,001$). La especificidad de este punto de corte fue muy elevada en ambos periodos, la sensibilidad disminuyó al evaluarla en fetos por encima de 28 semanas (tablas 22 y 23).

≤28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	11/12 (91,7%)	76,1-100%
Especificidad	4/4 (100%)	
VPP	11/11 (100%)	77,8-100%
VPN	4/5 (80%)	45-100%

Tabla 22. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio I/D inferior a 0,6 en edad gestacional ≤ 28 semanas.

>28 semanas de edad gestacional	n (%)	IC 95%
Sensibilidad	15/22 (68,2%)	48,7-87,7%
Especificidad	22/23 (95,7%)	86,1-100%
VPP	15/16 (93,8%)	80-100%
VPN	22/29 (75,9%)	60,3-91,5%

Tabla 23. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ratio I/D inferior a 0,6 en edad gestacional > 28 semanas.

V.XI Estrategia para la valoración de coartación de aorta en la vida fetal.

Tras el análisis de los resultados expuestos previamente, realizamos como parte fundamental de nuestro estudio, una estrategia combinación de variables del ecocardiograma fetal que permitiera al obstetra o cardiólogo infantil orientar las sospechas prenatales de coartación de aorta como “baja probabilidad”, “probabilidad intermedia” o “alta probabilidad”; el objetivo de esta estrategia, aplicando los resultados y análisis de capacidad de precisión diagnóstica expuestos previamente, fue alcanzar la máxima reproductibilidad posible en una población no seleccionada y no corregida por semanas de edad gestacional, para facilitar al clínico la orientación diagnóstica de forma independiente del momento de la gestación.

Tras dicho análisis exhaustivo, y probar un análisis tanto en paralelo como en serie, se diseñó la siguiente combinación de variables reflejada en la figura 44, en la que se utilizó un método de pruebas en serie.

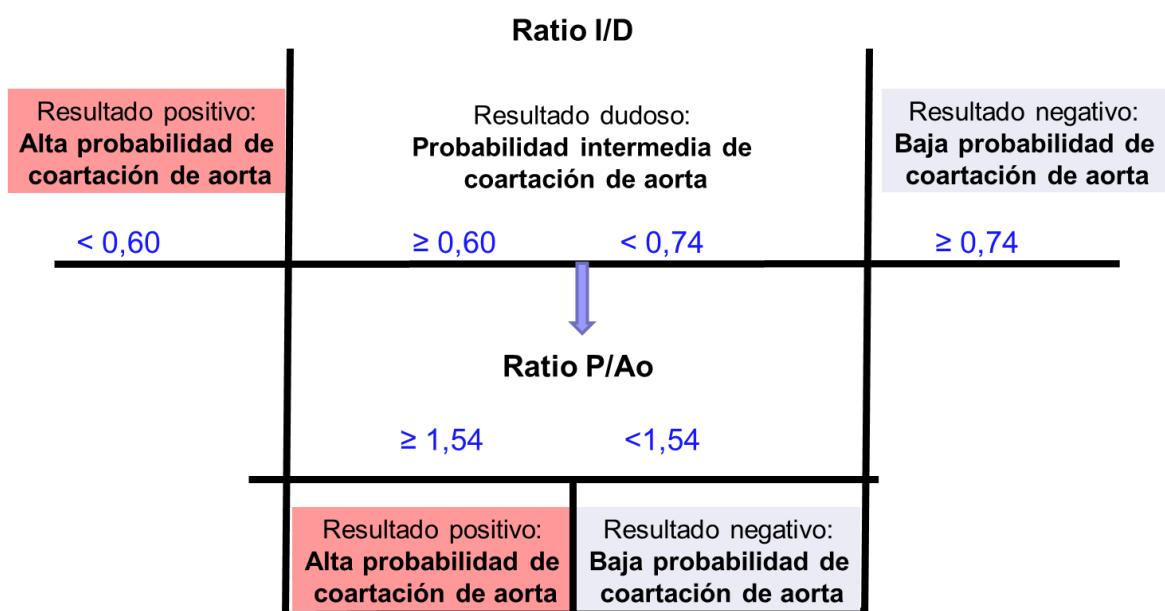


Figura 44. Estrategia de probabilidad de coartación de aorta en vida fetal

Como se puede observar en la figura anterior se aplicó en un primer paso la variable anatómica que mejor capacidad de precisión diagnóstica demostró en nuestro estudio, el ratio I/D, escogiendo un punto de alta sensibilidad y otro de alta especificidad para una primera clasificación de pacientes en probabilidad baja, intermedia o alta; en los casos en los que la probabilidad fue media se aplicó una segunda prueba en serie para permitir esclarecer los casos dudosos, esta segunda variable, escogida por su reproducibilidad y por su alta capacidad de discriminación diagnóstica, fue el ratio anillo pulmonar/aórtico con un punto de corte que nos permitió clasificar a los casos intermedios en probabilidad baja o alta.

Tras la realización de esta estrategia quisimos verificarlo, aplicándolo a nuestra propia muestra; evaluamos el tanto por ciento de pacientes clasificados por el mismo como verdaderos positivos (VP) o pacientes con sospecha prenatal y confirmación postnatal de coartación de aorta, falsos positivos (FP) o pacientes con sospecha no confirmada, falsos negativos (FN) o fetos en los que no se sospecha y presentan coartación de aorta y verdaderos negativos (VN) o fetos clasificados como probabilidad baja y que efectivamente no presentan coartación al nacimiento.

Los resultados de la aplicación de este algoritmo a nuestra muestra se detallan en la figura 45.

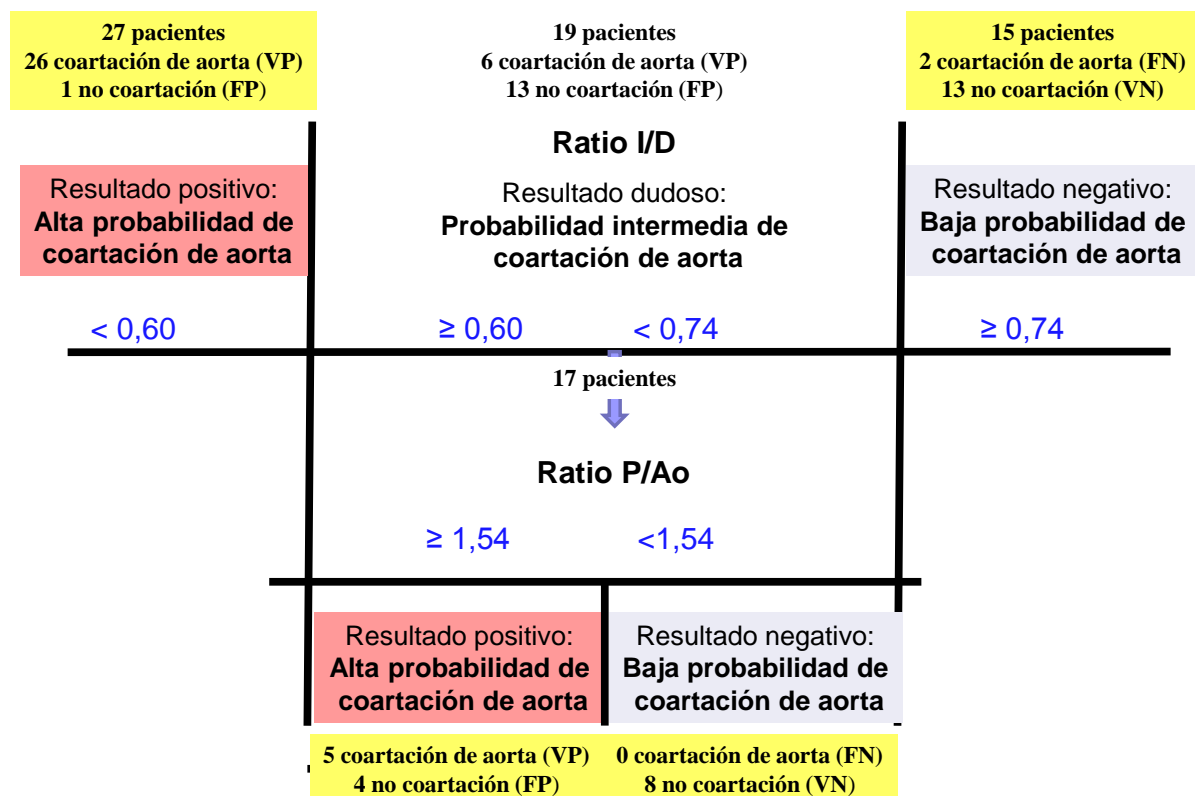


Figura 45. Estrategia de probabilidad de coartación de aorta en vida fetal aplicado a nuestra muestra de estudio: las vías de salida del algoritmo se muestran en amarillo

Como puede observarse la aplicación del score dio lugar a 31 pacientes clasificados como pacientes con probabilidad alta de coartación de aorta en vida fetal (VP=91,1%), dos pacientes sin diagnóstico prenatal de coartación de aorta y que postnatalmente la presentaron (FN=5,8%), cinco pacientes clasificados incorrectamente con probabilidad alta de coartación de aorta sin desarrollarla posteriormente (FP=18,5%) y por último 21 pacientes en los que la estrategia clasificó como sin coartación y que, efectivamente, no la desarrollaron en época postnatal (VN=77,77%).

El resultado global, con una prevalencia de coartación de aorta en la serie de 55,9% tras aplicar nuestra estrategia, con dos pérdidas en la segunda variable y datos completos para el uso de este algoritmo en 59 pacientes, se puede resumir de la siguiente manera: 31 de 59, 52,5% salen bien clasificados como verdaderos positivos, dos pacientes de 59, 3,3%, son falsos negativos, 21 de 59, 35,5%, son verdaderos negativos y cinco de 59, 8,4%, son falsos positivos.

Por tanto, concluimos que el resultado de nuestra estrategia de diagnóstico de coartación de aorta en vida fetal clasificó correctamente a 52 de 59 pacientes, un 88,1% de los casos estudiados.

V.XII Datos adicionales de seguimiento. Evolución de los pacientes

V.XII.I Pacientes sin confirmación de coartación de aorta al nacimiento.

En los pacientes en los que no se confirmó al nacimiento la lesión obstructiva del arco se constató en la mayoría, en un 78%, un corazón normal desde el punto de vista anatómico y funcional al año de vida, tras este periodo de tiempo a estos 24 pacientes se les dio de alta de las consultas de cardiología infantil. Dos de ellos habían presentado al nacimiento defectos septales musculares y otros dos una CIA pequeña no constatados en época prenatal que evolucionaron al cierre espontáneo.

El resto de pacientes siguen controlados por nuestro servicio de Cardiología Infantil: cuatro pacientes permanecen en seguimiento pero sin lesión hemodinamicamente activa tras reparación; tres han sido intervenidos quirúrgicamente -de una CIV perimembranosa en dos pacientes y de un DVAP con CIA en el tercero complicado con un CIR- el cuarto de los pacientes en seguimiento precisó un cierre percutáneo de un DA.

Tal y como se observa en la figura 46, los otros dos pacientes en los que sospechó y se descartó la coartación de aorta, presentaron respectivamente una estenosis mitral y una combinación de lesiones izquierdas con repercusión hemodinámica que son seguidos en espera del momento oportuno de corrección quirúrgica (Figura 46).

El único paciente fallecido de este grupo fue un feto polimalformado con muerte intrauterina al final de la gestación y autopsia que descarta la coartación; único paciente de nuestra serie sin ecocardiografía postnatal.

En este grupo de pacientes, cabe destacar que dos pacientes presentaron al nacimiento anomalías extracardíacas, con desproporción de cavidades en vida fetal, y anatomía y función cardíaca normal postnatalmente. Un paciente presentó una anemia hemolítica y otro un CIR, ambos de manera aislada sin combinación con otras malformaciones.

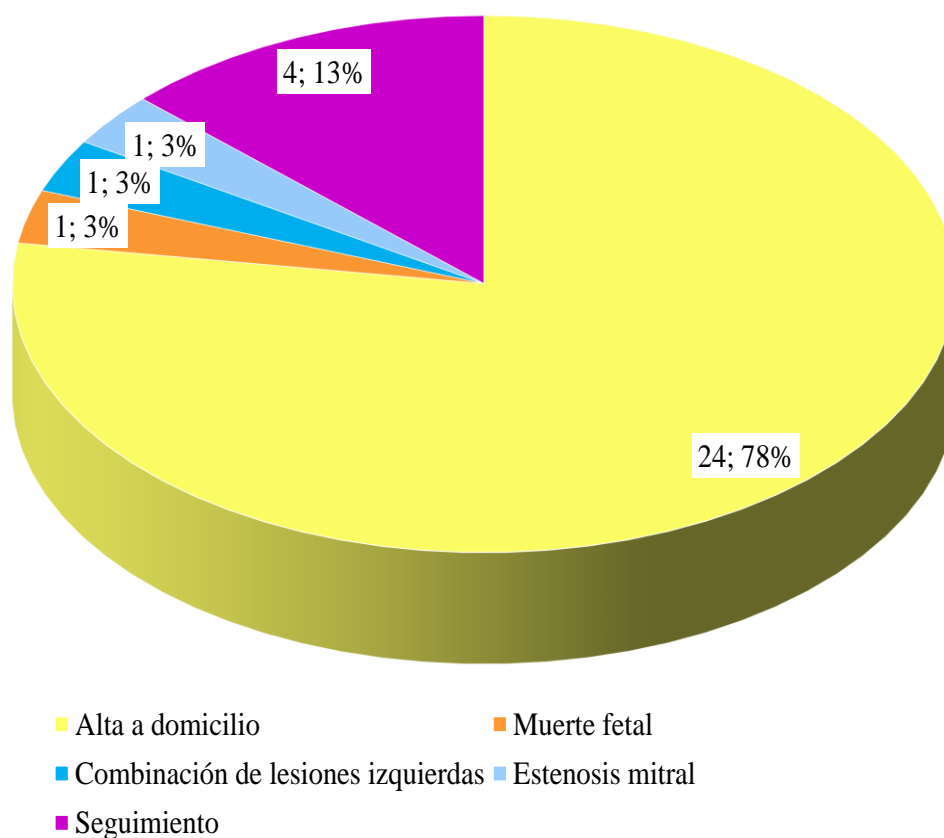


Figura 46. Evolución postnatal de los fetos con sospecha no confirmada de coartación de aorta (falsos positivos).

V.XII.II Pacientes con coartación de aorta

El grupo de pacientes con coartación de aorta fue seguido clínicamente una media de 6,2 años (DE=3,3) con un 75,8% de los pacientes con un seguimiento superior a los 4 años. Durante este periodo de seguimiento cuatro pacientes dejaron de acudir de forma sistemática a sus revisiones en este centro por lo cual se desconoce su evolución a medio plazo.

En este grupo de fetos con coartación y a lo largo del seguimiento cinco pacientes fallecieron (14,2%):

- dos de ellos descritos previamente, en un contexto de limitación del esfuerzo terapéutico.
- el tercer fallecido fue un neonato que aun habiendo sido diagnosticado la coartación de forma prenatal en este hospital, nació en un centro privado de Madrid, con intervención quirúrgica de forma programada y fallecimiento del paciente en el postoperatorio por disfunción ventricular.
- la cuarta fallecida murió en este hospital en el posoperatorio precoz por el desarrollo de una traqueobronquitis necrotizante.
- el quinto paciente murió a los dos años y medio, con el arco aórtico intervenido sin recoartación asociada, en el contexto de una trombosis aguda de una prótesis mitral, instaurada al año de vida por evolución a estenosis mitral severa.

Por todo ello, la mortalidad global durante el seguimiento, por intención de tratar, fue de un 8,5% y la mortalidad posoperatoria, tras la corrección quirúrgica de la lesión obstructiva del arco, se redujo a dos de 35 pacientes, un 5,7%.

La complicación más observada, en este grupo de pacientes, fue la recoartación de aorta, que tal y como se observa en la figura 46, se dio durante el seguimiento en nueve pacientes; seis de los mismos precisaron angioplastia percutánea por recoartación y uno angioplastia e instauración de *stent* en la recoartación (M=204 días (Q25=83, Q75=600)). No se encontraron diferencias en la aparición de recoartación entre el grupo corregido por toracotomía sin CEC y el grupo intervenido por esternotomía y necesidad de CEC ($p=0,68$)

Uno de estos pacientes, desarrolló la recoartación de aorta junto con una combinación de lesiones obstructivas izquierdas en serie que fue precisamente la segunda complicación más frecuente en los pacientes coartados e intervenidos con sospecha prenatal.

El desarrollo de estenosis aórtica a cualquier nivel fue la tercera complicación más frecuente. (Figura 47).

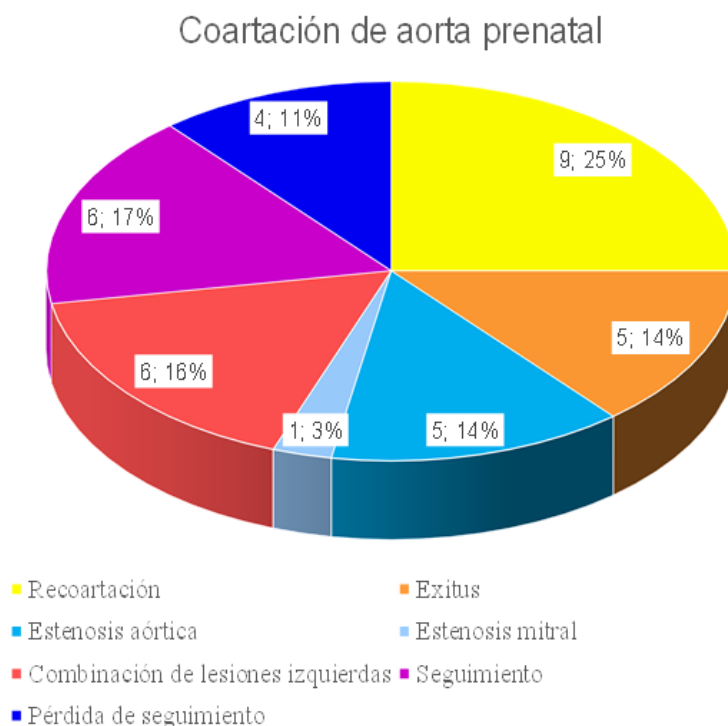


Figura 47. Evolución postnatal de los fetos con coartación de aorta confirmada al nacimiento.

VI DISCUSIÓN

VI.I Relevancia del estudio

Después de exponer los resultados concluimos que la coartación de aorta no es algo pasivo, que solo se establece de forma postnatal siendo imposible su discriminación en vida intrauterina. En la vida fetal los pacientes que posteriormente desarrollan esta anomalía del arco aórtico presentan diferencias anatómicas claras, y también alteraciones funcionales, que permiten distinguirlos de los fetos que no van a presentar coartación al nacimiento. Nuestro estudio aporta a la investigación de coartación de aorta en vida intrauterina puntos esenciales para su diagnóstico.

El reconocimiento temprano de esta enfermedad cardíaca mejora la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (46) y, por ello, es esencial un diagnóstico precoz y de alta sensibilidad. Los niños cuya anomalía obstructiva del arco aórtico pasa inadvertida en la vida fetal, se enfrentan a un despistaje neonatal con una sensibilidad para la detección de coartación de aorta y otras cardiopatías de un 32% (80). En estudios que analizan los niños fallecidos por cardiopatías congénitas se estima que más de la mitad fallecen en casa o en el servicio de urgencias, siendo precisamente el ventrículo izquierdo hipoplásico y la coartación de aorta las cardiopatías menos diagnosticadas y con mortalidad más elevada (81).

Por todo ello es necesario avanzar en el diagnóstico prenatal de la coartación de aorta. Hasta nuestro conocimiento en el momento de elaborar esta tesis doctoral, no existe ningún estudio publicado que exponga todos los puntos de corte, con análisis de sensibilidad y especificidad de las diferentes variables anatómicas usadas para el diagnóstico intrauterino de coartación de aorta. Nuestro estudio realiza un análisis exhaustivo de los diferentes valores del ratio istmo/ductus, y propone un punto de corte de

alta sensibilidad y otro de alta especificidad. Hasta el momento, el conjunto de estos puntos de corte no habían sido descritos.

No aportamos solo diferencias anatómicas estadísticamente significativas, sino la capacidad de precisión diagnóstica de las diferentes variables anatómicas para el estudio de la coartación, destacando aquellas con mayor capacidad de discriminación. Mostraremos las variables anatómicas descritas por otros autores que aunque, estadísticamente significativas, presentan un grado de solapamiento importante en sus valores en fetos, con o sin coartación y, por tanto, incertidumbre para el diagnóstico.

Nuestra aportación es doble. Nos basamos en que la coartación fetal es un proceso activo: por una parte resaltamos la necesidad de hacer una valoración crítica de las alteraciones anatómicas ya descritas y, por otra, añadimos las alteraciones funcionales que refuerzan el diagnóstico desde la perspectiva cardiológica.

La diferente capacidad de precisión diagnóstica de las variables prenatales se estudia tanto de forma global como corregida, según semanas de edad gestacional, ya que la sensibilidad y especificidad de las diferentes alteraciones anatómicas varía según el momento de la gestación.

Además, nuestra población no fue seleccionada, ni desde el punto de vista cardiológico ni general porque incluye aneuploidias y los CIR. Ya se conoce que estas alteraciones pueden confundir en la estimación de la probabilidad de coartación de aorta, pero en la práctica clínica diaria no se puede seleccionar. Muchos de las investigaciones realizadas excluían a estos pacientes, y por ello sus resultados no aportaban las herramientas

necesarias para poder discernir estas entidades de la verdadera coartación en la rutina diaria (56).

Contribuimos, además, al estudio de predicción fetal del tipo de corrección de la coartación de aorta postnatal, de la que existe en la actualidad muy poco descrito (67), y que puede ayudar para informar a los futuros padres.

Concluimos el estudio con una propuesta estratégica sencilla, reproducible, y con un alto grado de precisión diagnóstica para la coartación de aorta en vida fetal.

VI.II Características clínicas de la muestra

La muestra, como hemos expuesto previamente, fue muy homogénea; no existían entre el grupo de fetos, con coartación y sin ella, diferencias significativas en cuanto el peso al nacimiento, translucencia nuchal o alteración genética. Dos de los fetos con coartación presentaron una translucencia nuchal por encima del percentil 99, uno de ellos con un estudio genético positivo para el síndrome de Noonan y el otro con cariotipo normal.

Dentro del grupo sin coartación, hubo otros dos pacientes con translucencia por encima del percentil 99, uno de ellos con CIV musculares al nacimiento y estudio genético normal y otro, con múltiples malformaciones extracardíacas con muerte intrauterina, del que no se dispuso el análisis genético por negativa paterna. Estos hallazgos concuerdan con la asociación publicada entre la presencia de translucencia nuchal y alteración genética (82), pero también con la asociación de esta alteración en fetos euploides con anomalía cardíaca (83) y, de forma específica, con la coartación de aorta (84). En nuestro estudio de fetos con sospecha de coartación, hallamos anomalías genéticas y cardiopatías diferentes a la obstrucción del arco, tanto en el grupo en el que se confirmó la anomalía obstructiva, como en el que se descartó; esto pudo hacer que la media de la translucencia nuchal entre ambos grupos estuviera balanceada.

El porcentaje de anomalías genéticas demostradas fue similar en ambos grupos: en los pacientes con coartación fue de un 25%, cifra que se encuentra dentro de lo descrito en la literatura, que recoge anomalías genéticas con coartación entre un 29% y un 43% (85). Este porcentaje puede, sin embargo, haberse visto influido porque se obtuvo estudio

genético exclusivamente en 12 de los 35 pacientes con coartación confirmada.

Nuestro grupo, ante una sospecha de coartación de aorta, ofrece información a los padres sobre la probabilidad de coartación postnatal y hace un análisis exhaustivo de malformaciones no cardíacas y, en función de éstas, se informa sobre la probabilidad de una anomalía genética (85).

De nuestros tres pacientes con anomalías genéticas:

- en uno se confirmó el síndrome de Noonan. Este síndrome comprende rasgos faciales característicos, talla baja, deformidad torácica y anomalías cardíacas con una mutación genética en la vía de activación del RAS/MAPK (*mitogen-activated protein Kinase*) presente en el 61% de los casos con fenotipo compatible con Noonan (86). La descripción inicial ya destacaba un solapamiento de los rasgos y las características clínicas de este síndrome con el síndrome de Turner, en el que precisamente la anomalía cardiovascular más frecuente es la coartación de aorta (87). En el síndrome de Noonan, la estenosis pulmonar es la anomalía cardíaca observada con mayor frecuencia, pero la asociación con lesiones obstructivas cardíacas izquierdas y con coartación de aorta, se encuentra descrita en la literatura de forma similar a los hallazgos de nuestro paciente (88)(89).
- el segundo feto en el que se determinó la alteración genética fue un síndrome de Williams, en el que la coartación se desarrolló con una estenosis pulmonar. Este síndrome congénito comprende anomalías cardiovasculares, del tejido conectivo y del sistema nervioso central, con afectación del cromosoma 7q11.23. La estenosis pulmonar es la segunda lesión más frecuente tras la estenosis supravalvular aórtica, pero estos pacientes presentan una arteriopatía sistémica que puede afectar a zonas diferentes a la región supravalvular aórtica y, de

manera muy frecuente, la aorta torácica descendente y el istmo aórtico produciendo una coartación de aorta (90), como ocurrió en nuestro paciente.

- la tercera anomalía genética que se determinó fue una microdelección del cromosoma 10, en una paciente en la que el estudio genético prenatal fue normal.

Dentro del grupo en el que no se confirmó la coartación de aorta, se determinó en dos de los ocho estudios realizados una anomalía genética.

- un paciente presentó una trisomía 21 con un DA patológico que precisó cierre percutáneo.
- el segundo fue un síndrome de Rischer-Schinz, detectado postnatalmente, con estudio genético en época prenatal normal con un DVAP y CIA. Ambas alteraciones pudieron producir una dilatación de cavidades derechas en época fetal.

La presencia de otros defectos cardíacos en los fetos con sospecha de coartación se dio, en nuestro estudio, en nueve de 31 pacientes. En la mayoría de los casos las cardiopatías detectadas fueron defectos septales como CIV, CIA o DA. Estos hallazgos concuerdan con las series ya publicadas, que constatan defectos cardíacos diferentes a la coartación en estos fetos (91) (48) y resaltan que deben ser seguidos por un cardiólogo infantil como mínimo hasta el año de edad. Lógicamente, tanto en nuestro estudio como en las series arriba señaladas, todos estos fetos con defectos septales, ductus y drenajes venosos anómalos presentan una desproporción de cavidades derechas: los drenajes venosos anómalos por sobrecarga de volumen, los defectos septales o cortocircuitos por un mecanismo no claro -ya que los ventrículos fetales deberían estar sometidos a la misma presión y, que por tanto, no existiera cortocircuito activo o sobrecarga de volumen

en vida fetal- (91). Este hecho, muy sujeto a debate en la actualidad, nosotros lo explicamos por una disminución en el tercer trimestre de la presión en el ventrículo derecho que puede dar lugar a cierto grado de cortocircuito en vida fetal.

Aparte de estos defectos cardíacos, dos de nuestros pacientes sin coartación constatada, presentaron un CIR que, como ya hemos comentado, es frecuente en los falsos positivos, especialmente en el tercer trimestre, ya que el aumento de resistencias vasculares placentarias produce una dilatación de las estructuras cardíacas derechas, que puede simular una coartación en vida intrauterina (48) (92).

Por tanto, y de manera contrastada, los fetos con sospecha intrauterina de coartación de aorta pueden presentar otras anomalías cardíacas o funcionales, maternas y fetales, que pueden producir hallazgos similares a los de la coartación: en un feto con sospecha intrauterina de anomalía obstructiva del arco aórtico, no solo es necesario descartar todas estas anomalías, sino también disponer de unos criterios anatómicos y funcionales de predicción de la coartación de aorta prenatal que a continuación pasamos a describir.

VI. III Edad gestacional y causa de la sospecha intrauterina de coartación de aorta

Tanto en nuestra investigación, como en lo descrito por la literatura, la mayoría de gestantes y fetos con sospecha intrauterina de coartación son derivados por una dilatación o predominancia de cavidades derechas respecto a las izquierdas, ya que se trata de un signo guía para el obstetra para la detección de cardiopatías congénitas (93). Sin embargo, para la predicción prenatal de coartación de aorta, aparte de revisar otros datos anatómicos y funcionales, es imprescindible observar el momento de la gestación en que se ha producido la sospecha.

Los fetos con coartación confirmada de nuestra serie fueron derivados a una edad gestacional significativamente inferior a las falsas sospechas; éstas fueron derivadas más tarde, especialmente en el tercer trimestre. También en las publicaciones relativas a coartación fetal, la precocidad en la sospecha, indica una probabilidad más alta de esta anomalía al nacimiento (47), (48), (94). La media de edad gestacional de derivación en nuestros fetos con coartación confirmada, 30 semanas, fue superior a la media descrita por otros grupos, 26 semanas de edad gestacional (48). Este hecho probablemente sea debido a que en nuestro hospital, un centro terciario, muchos de los pacientes son derivados por obstetras y cardiólogos infantiles de otros hospitales y comunidades. El tiempo transcurrido en la misma derivación podría explicar una media de edad gestacional superior de nuestros pacientes respecto a las de otras series. La probabilidad mayor de lesión obstructiva del arco aórtico cuanto más precoz sea la sospecha en la gestación se explica porque, de forma fisiológica, en el tercer trimestre existe una desproporción cardíaca derecha/izquierda por un aumento de flujo fisiológico en el ventrículo derecho al final de la gestación (95) (66).

Cuando la sospecha se establece en este periodo gestacional, la desproporción de cavidades derecha izquierda fisiológica presenta un solapamiento importante con la existente en los fetos con anomalías obstructivas del arco, provocando una situación confusa para el diagnóstico.

Nuestro estudio confirma que, cuanto más precoz en la gestación se establece la sospecha, más elevada es la probabilidad de lesión obstructiva del arco postnatal (96).

VI. IV Presencia de hipoplasia aórtica en anomalías obstructivas del arco aórtico fetales/neonatales

La literatura es confusa respecto a la definición de hipoplasia del arco aórtico. La reciente introducción de la tipificación de las medidas (z-scores) supone un avance en la homogeneización de los criterios. A modo de ejemplo, los más extendidos, pero no universalmente aceptados, son los siguientes:

- cuando el z-score del arco transversal es inferior a -2 DE (97)
- cuando el arco transversal en milímetros es inferior al peso del paciente más 1 (98)
- cuando el ratio del arco transversal es inferior al 50% de la aorta descendente.

En nuestro hospital se ha definido la hipoplasia del arco con un criterio más restrictivo: cuando el z-score del arco transversal es inferior a -3 DE.

Nuestros pacientes, con coartación confirmada, presentaron un arco hipoplásico en el 77,4 % de los casos que concuerda con lo descrito por otros grupos. Cuanto más precoz es la coartación, el porcentaje de hipoplasia de arco aórtico es más elevado; la mayoría de neonatos asocia algún grado de esta entidad (99)(100). En el estudio de Hornberger el porcentaje de fetos con hipoplasia del arco transversal y coartación alcanzó el 80-100% de los pacientes (101). Esto contrasta con las series de coartación intervenida en niños mayores, en las que el porcentaje se queda en un 21% cuando se incluye pacientes intervenidos entre 0 y 14 años (6), y

en un 32 % de los pacientes intervenidos cuando se incluye solo hasta el año de edad (7).

El grado de hipoplasia mayor del arco aórtico en las coartaciones con debut fetal o neonatal, podría explicarse por la teoría hemodinámica de formación de coartación de aorta, en la que una reducción del flujo de las cavidades izquierdas daría lugar a un menor desarrollo de estructuras izquierdas y del arco aórtico, especialmente del istmo aórtico.

En nuestra serie, dos de 26 fetos sin coartaron tuvieron hipoplasia del arco aórtico en contraste con el grupo de fetos en los que confirmó la coartación, 24 de 26; este hallazgo lo explicamos, como ya se ha publicado, porque en estos pacientes su lesión intracardíaca (CIA+DVA, combinación de estenosis mitral y estenosis aórtica) alteró el flujo del foramen oval conduciendo a cierta reducción del flujo a cavidades izquierdas y arco aórtico, pero sin ser tan importante como para que se desarrollara una coartación (65).

El porcentaje de hipoplasia del arco y del istmo aórtico, en vida fetal y neonatal, asociado a la coartación es muy elevado y, por eso, uno de los signos clave en ecocardiografía fetal para el diagnóstico de coartación es estudiar la presencia de esta hipoplasia (101) y así aumentar la capacidad de precisión diagnóstica en esta enfermedad. Como veremos más adelante, en este menor desarrollo del arco y del istmo aórtico, se centra gran parte de nuestra estrategia de diagnóstico prenatal de coartación de aorta.

VI.V Factores predictivos anatómicos en el diagnóstico prenatal de coartación de aorta. Evaluación global y corregida por semanas de edad gestacional.

VI.V. I Ratio T/M

El primer factor predictivo que evaluamos en nuestra investigación fue el ratio T/M o la desproporción entre el anillo tricúspide/mitral reflejo de la desproporción cardíaca derecha/izquierda.

Este ratio es superior en los verdaderos positivos respecto a las falsas sospechas de una manera significativa, pero el grado de solapamiento de valores entre ambos grupos es muy alto; al estudiar la capacidad de precisión diagnóstica de esta variable con obtención de una curva ROC, el área bajo la curva es pobre, y el intervalo de confianza muy amplio.

Cuando el ratio T/M es mayor o igual a 1,38 la sensibilidad en el diagnóstico prenatal de coartación es alta, de un 93,8%, pero la especificidad baja, de un 47%; es decir, que este parámetro de forma global sí sirve en este punto de corte para la detección de una posible coartación, pero el porcentaje de los pacientes seleccionados solo por el ratio T/M que posteriormente presentan una coartación es bajo. Estos datos ya eran conocidos y fueron publicados por Brown (47), en 1997, quien destacó que la desproporción de cavidades derechas/izquierdas en la predicción de anomalía obstructiva, tiene una sensibilidad moderada y un valor predictivo positivo del 33%.

Por otro lado, Quatermain (65), trabajando en la misma línea y con valores similares a los nuestros, para una relación entre el VD/VI mayor de 1,66, obtuvo una sensibilidad del 70% y una especificidad también baja, del 67%, para la predicción de coartación. En nuestro estudio, cuando el ratio T/M es superior o igual a 1,6, la sensibilidad en el diagnóstico es de 62,5% y la especificidad del 64%, valores escasos y esperados para la predicción de coartación, por lo que en la práctica clínica, si solo se usara esta variable, daría lugar a un elevado tanto por ciento de falsos positivos o fetos a los que vamos a suponer con coartación y que no la tienen pero que, además, pueden padecer otras anomalías cardíacas o no cardíacas que no estaríamos considerando (65)(48) (60).

La pérdida de especificidad de la desproporción cardíaca derecha/izquierda es especialmente importante en el tercer trimestre de la gestación, en el que de forma fisiológica se dan ratios entre el VD/VI de hasta 1,5 (95), y la diferenciación de los casos patológicos de los fisiológicos es especialmente difícil (102). Nosotros evaluamos la capacidad de precisión diagnóstica de la desproporción cardíaca derecha/izquierda en coartados/no coartados, según semanas de edad gestacional y, efectivamente, la discriminación es mayor cuando la desproporción ocurre en una edad gestacional inferior o igual a las 28 semanas -con un área bajo la curva de 0,8- y peor por encima de esa edad gestacional, donde el área bajo la curva es de 0,7 y muy próxima a las diferencias atribuibles al azar.

Cuando el ratio T/M es mayor o igual a 1,38, la sensibilidad y especificidad son buenas por debajo de 28 semanas pero, por encima de esta edad gestacional, la especificidad cae hasta un 41,7%.

Gómez y cols. (57), en una serie reciente de predicción de coartación de aorta en fetos seleccionados (excluyen CIV), proponen el uso del ratio T/M para la predicción de coartación de aorta en fetos menores de 28 semanas, pero determinan una sensibilidad para cuando este ratio es superior a 1,27 del 78% y una especificidad del 57%; es decir, resultados en cuanto a especificidad bastante pobres. Por encima de 28 semanas su sensibilidad en este punto de corte es de 85%, con una especificidad todavía baja del 62%.

Por tanto, estos resultados nuestros, y la revisión de trabajos similares, sugieren que la desproporción aislada de cavidades en la predicción de coartación de aorta da lugar a un elevado número de falsos positivos, especialmente en el tercer trimestre, por la falta de especificidad y por ello deben existir reservas en diagnosticar exclusivamente con esta variable.

VI.V. II Ratio P/Ao.

La coartación de aorta prenatal está asociada, en la mayoría de los casos, a una discrepancia de los diámetros de los anillos P/Ao debida a la redistribución del flujo por aumento de resistencias en el tracto de salida de ventrículo izquierdo (64). En fetos normales, mientras que la desproporción cardíaca derecha-izquierda aumenta en el tercer trimestre, el tamaño de los grandes vasos se mantiene relativamente constante a lo largo de la gestación (103).

Bajo estas premisas, analizamos si los ratios de los diámetros de los anillos P/Ao eran diferentes en fetos con coartación respecto a los falsos positivos y, efectivamente, los fetos coartados presentan ratios significativamente mayores, y con menor grado de solapamiento, con los valores de los fetos sin coartación que la simple desproporción de cavidades descrita previamente. La capacidad de discriminación diagnóstica entre fetos normales y coartados es mayor que la de la variable previa, con un área bajo la curva de 0,77.

Cuando el ratio es mayor o igual a 1,61, independientemente de las semanas de edad gestacional, encontramos una sensibilidad del 73% y una especificidad del 72%; cuando el ratio es mayor o igual a 1,54 la sensibilidad aumenta al 85% con una especificidad del 68%. Esta desproporción a favor del anillo pulmonar, mejora la diferenciación de los casos con coartación de aorta y concuerda con el estudio realizado por Gómez y cols. (56) cuyo análisis de valoración de la mejor combinación de datos para la predicción de coartación en el segundo trimestre de gestación, incluye este ratio junto con la edad gestacional, el z-score de la aorta ascendente y el z-score del istmo aórtico.

En la investigación de Quatermain (65) en la predicción de coartación encontraron para este mismo punto de corte -ratio $P/Ao \geq 1,6$ - una sensibilidad del 79% y una especificidad del 80%, muy similares a los de nuestro estudio y que refuerzan la idea de que la desproporción a nivel de los anillos sí juega un papel relevante en la discriminación de fetos con coartación respecto los fetos sin esta cardiopatía.

Al estudiar el comportamiento de esta variable según la edad gestacional, nosotros encontramos diferencias significativas entre los fetos con o sin coartación, exclusivamente por encima de 28 semanas con un grado de discriminación diagnóstica evaluado por curvas ROC mayor en este periodo. Cuando el ratio P/Ao es mayor o igual a 1,54, en ≤ 28 semanas, la sensibilidad es muy alta -del 92,3%- pero la especificidad baja -del 50%-; sin embargo, por encima de estas semanas, este punto de corte presenta una sensibilidad buena -del 81%- pero con un claro aumento de especificidad -a 71%-.

Slodki (104) estudia en el tercer trimestre la medición de los grandes vasos en el mediastino y, como nosotros, propone esta variable para mejorar la baja especificidad del diagnóstico de coartación en el último trimestre. En su estudio, cuando el ratio P/Ao fue $\geq 1,6$, la sensibilidad fue del 83% y la especificidad del 85%, con un VPP del 62,5% y VPN del 94 %. A diferencia de este estudio, nosotros establecemos un valor de corte en esta variable algo inferior -1,54-, ya que este punto nos permite mantener una sensibilidad adecuada con un valor predictivo negativo elevado.

Nosotros explicamos que este ratio discrimina mejor en el tercer trimestre, incorporando lo descrito por otros autores, que miden el cambio del tamaño de estructuras izquierdas a lo largo de la gestación y mantienen que existen

pacientes que en el segundo trimestre pueden padecer una desproporción a nivel de vasos que mejora en el tercer trimestre, por lo que llegan al nacimiento sin lesión obstructiva del arco. Por el contrario, en los fetos en los que a lo largo de la gestación empeora el tamaño de las estructuras izquierdas, se describe más probable la coartación al nacimiento (55)(65)(57).

Aunque otros autores como Stos (61) discrepan, la desproporción de vasos constatada por encima de las 28 semanas, sería más específica en la predicción de coartación como ocurrió en nuestro estudio; esta medición en el tercer trimestre descarta todas las desproporciones a nivel de anillos, con cierto grado de disminución del desarrollo aórtico, que van mejorando a lo largo de la gestación y no van a presentar una coartación al nacimiento. De hecho, nuestro punto de corte tiene una sensibilidad muy elevada en el segundo trimestre ya que detecta a todos estos pacientes con disminución del flujo valvular aórtico, pero no diferencia su evolución y por tanto presenta una especificidad mala.

VI.V. III Ratio Istmo/ductus

Como venimos afirmando, el estudio fetal de la coartación de aorta, se debe basar en la observación de la hipoplasia aórtica, que frecuentemente acompaña a esta enfermedad. No solo debemos intentar estudiar la hipoplasia del arco, sino también la del istmo aórtico, zona donde es más frecuente observar la coartación. Una de las posibles variables que estudia esta hipoplasia ístmica es el ratio I/D. Merece la pena detenernos en los antecedentes del uso de esta variable en la literatura, ya que explica mejor nuestro punto de vista.

Matsui (55) describe inicialmente el ratio I/D como herramienta útil para predecir la coartación en vida fetal; este ratio, medido en el plano tres vasos tráquea como propuso Yagel (70), permite comparar el arco ductal y el arco aórtico y muestra los casos en los que el arco aórtico y/o el istmo son más pequeños respecto al arco ductal (105). Pasquini (54), del mismo grupo, ya había descrito en fetos normales que este ratio se mantiene relativamente constante a lo largo de la gestación -alrededor de 1- con un IC al 95%, que se encontraba entre 0,74 y 1,23.

Matsui comparó la relación I/D en un grupo control de 200 fetos y otro con sospecha prenatal de coartación de 44 fetos, y describió como, esta variable, permite una discriminación muy buena entre ambos grupos. Aportó el punto de corte de ratio I/D de 0,74: todos los fetos, del grupo control o sanos, presentaron un ratio I/D por encima de este valor y 40, de 44 fetos con sospecha prenatal de coartación, un ratio inferior, incluido todos los casos que al nacimiento presentaron una coartación de aorta. El grado de precisión diagnóstica con curva ROC, para esta medida, fue muy alta, pero solo permite diferenciar fetos normales de aquellos con sospecha

de coartación y, por tanto, es un punto de corte exclusivamente de alta sensibilidad.

Otros autores (96) se limitan a describir que, en un grupo de fetos sanos, hasta en el 88% de las veces el ratio I/D está por encima de 0,88, pero no realizan ningún análisis de precisión diagnóstica de esta variable.

El grupo de Jowet y cols. (58) destacaron que este ratio es significativamente inferior en los casos de verdadera coartación; en su estudio de 30 fetos que precisaron cirugía postnatal, el 100 % tiene ratios I/D inferiores a 0,74 pero, una vez más, no aportaron datos de sensibilidad y especificidad.

Nosotros realizamos un análisis exhaustivo de este ratio, y para predecir dentro de las sospechas, cuáles van a presentar una verdadera coartación al nacimiento, describimos un punto de corte de alta sensibilidad y otro de alta especificidad. En un primer análisis encontramos que los fetos con coartación tienen valores de este ratio significativamente inferiores -0,5 (0,09)- a los fetos con sospecha de coartación no obstructiva -0,75 (0,13) – con un grado de solapamiento de valores entre unos y otros muy escaso. Por tanto, su poder de discriminación diagnóstica es muy bueno, con un área bajo la curva de 0,927, y un intervalo de confianza muy estrecho.

Tras realizar este análisis escogimos un punto de corte de alta sensibilidad y, coincidiendo con la publicación de Matsui y cols (55), este punto de corte resulta en un ratio I/D menor de 0,74 con una sensibilidad muy alta - 94,1%- y una especificidad baja -48,1 %- y así nos permite detectar a la mayoría de las coartaciones evitando los falsos negativos que, por sus consecuencias fatales, son los importantes.

Tras establecer este punto nos propusimos establecer otro de alta especificidad (que permitiera discernir entre las sospechas qué fetos iban a enfrentarse a una coartación al nacer), este punto de corte es el ratio I/D de 0,6. Por debajo de ese valor se determina una sensibilidad aceptable - 76,5%- y una especificidad muy alta -96,3%-. Es decir, todos los fetos excepto uno, evaluados con este ratio con valores inferiores a 0,6, tuvieron una coartación al nacer; el feto con un ratio I/D inferior a 0,6 que no presentó coartación al nacimiento, tuvo una hipoplasia del arco aórtico con drenaje venoso anómalo parcial y CIA.

Al estudiar el comportamiento de este ratio, ajustado por semanas de gestación, su capacidad de discriminación diagnóstica fue excelente por debajo o igual de 28 semanas y, muy buena por encima de estas semanas. Los puntos de corte de 0,74 y de 0,6, mantienen diferencias significativas en el segundo y tercer trimestre.

Sin embargo, el primero, el ratio $I/D < 0,74$, aunque mantiene en los dos periodos de la gestación una sensibilidad muy elevada, su especificidad cae de manera muy importante en el tercer trimestre y concuerda con lo observado por nosotros en la práctica clínica: cuando los fetos con sospecha son derivados justo al final del embarazo, este ratio I/D puede disminuir no por hipoplasia aórtica sino, por la dilatación ductal que existe de forma fisiológica justo al final de la gestación (55)(58). Debido a este hallazgo nos interesaba conocer si este ratio verdaderamente se mantenía constante a lo largo de la gestación y, efectivamente, encontramos que no disminuye de una manera lineal -resultados concordantes a los del estudio de Pasquini y cols (54)- pero justo en las últimas semanas del embarazo tiende a disminuir, posiblemente por la dilatación ductal ya comentada más arriba. En nuestra serie, de los falsos positivos derivados por encima de las

34 semanas de edad gestacional, el 52,9 % presentan un ratio I/D inferior a 0,74. Estos hallazgos creemos que nos permiten concluir que, especialmente en estas semanas, necesitamos lo que precisamente aporta nuestro estudio: un punto de corte de alta especificidad.

En nuestro trabajo, el punto de corte de alta especificidad es el ratio I/D menor de 0,6 que, al corregirlo por semanas de edad gestacional, mantiene una especificidad muy elevada, tanto por debajo como por encima de las 28 semanas de gestación; en este último periodo cae su sensibilidad.

Por tanto, para una primera detección de todos los fetos con riesgo de coartación, proponemos el punto de corte del ratio I/D inferior a 0,74. Todos estos fetos deben ser subsidiarios de una ecocardiografía postnatal. Sin embargo, los que verdaderamente van a presentar mayor riesgo de coartación, y así hay que informar a los futuros padres, van a ser los que presenten un ratio I/D inferior a 0,6.

VI.V. IV Z-score del istmo aórtico y del ductus arterioso fetal

Pese a la enorme importancia que damos en nuestro estudio al ratio I/D porque nos parece una medida sencilla y reproducible, en algunas ocasiones, puede estar disminuido no por una hipoplasia del istmo aórtico, y si por una dilatación del ductus arterioso. Para discriminar estos casos, estudiamos la presencia de hipoplasia ístmica por medio del z-score del istmo aórtico fetal, corregido por semanas de edad gestacional.

Está descrito que un istmo aórtico muy reducido de tamaño, es un parámetro muy sensible para la predicción de coartación de aorta (65) y, nuestro estudio, utilizando los z-scores descritos por Pasquini y cols. (54), lo confirma, con la incorporación de puntos de corte que son de gran ayuda en la práctica clínica diaria.

En nuestra muestra, efectivamente, los fetos con coartación tienen un z-score del istmo aórtico inferior a los que no tienen coartación (-2,5 DE frente -0,7 DE) y no encontramos un grado de solapamiento de valores significativo: así, queda demostrado, al estudiar la discriminación diagnóstica por curva ROC con obtención de un área bajo la curva de 0,85 - IC 95% 0,73-0,96-.

Este alto grado de predicción de coartación cuanto más negativo sea el z-score ístmico concuerda por lo descrito por Matsui y cols. (55) que, casi simultáneamente a nuestra investigación, describieron como este z-score permitía una buena diferenciación entre un grupo de fetos normales y otro con sospecha. Otra de nuestras aportaciones es que este z-score ístmico permite una buena diferenciación entre las mismas sospechas prenatales de coartación, pudiendo predecir qué fetos, probablemente, van a presentar una verdadera obstrucción.

En nuestro estudio, cuando el z-score del istmo aórtico fetal es menor de -2 DE, la sensibilidad de predicción es moderada, pero la especificidad alta - 90%- que concuerda con el estudio de Gómez y cols (56) en el que un z-score menor a -2 DE determina una sensibilidad similar, del 59%, con una especificidad mayor, aunque inferior a la de nuestro estudio.

Jowet (58), en un estudio limitado, incluyó el z-score del istmo aórtico dentro de los 4 parámetros (ratio I/D, z-score ístmico, presencia de muesca posterior y flujo alterado) cuyo uso combinado, permite aumentar el número de casos correctos de diagnóstico prenatal. Pero este estudio, no aportó datos de sensibilidad y especificidad del z-score del istmo aórtico menor a -2 DE, sino que, comparó su uso en una primera eco antes de las 24 semanas y otra al final del embarazo, sin encontrar diferencias significativas entre los fetos que requieren cirugía de coartación de aorta y los que no. Pese a estas limitaciones, recomendó su uso combinado con los parámetros descritos previamente.

Por tanto, cuanto más negativo sea el z-score del istmo, más probable es la coartación. Esta variable, pese a que aporta una gran capacidad de precisión diagnóstica, nos parece que tiene una limitación en su reproducibilidad: su medida absoluta y su z-score están sujetos a grandes cambios por cambios mínimos en su valor absoluto (58) y por ello, esta variable nos parece menos reproducible que el ratio I/D, que requiere dos medidas simultáneas del mismo observador, en el plano 3VT, y en ambas medidas se va a cometer el mismo sesgo sin alterar el producto de su división.

Respecto al z-score ductal analizamos si los fetos con coartación tenían ductus más grandes que aquellos en los que no se confirmaba la sospecha y encontramos que, efectivamente, el z-score del grupo con coartación es

significativamente mayor que el del grupo de falsos positivos; sin embargo, el grado de solapamiento de valores entre unos y otros no es escaso, y el estudio de discriminación de precisión diagnóstica, área bajo la curva ROC de 0,71, no es tan bueno como en las variables previas.

El único estudio que analizó este parámetro en la predicción de coartación (55) obtuvo resultados similares en esta variable, analizando la capacidad de clasificación del z-score ductal, entre fetos que precisaron o no cirugía con un resultado también pobre -área bajo la curva de 0,72- y por tanto, no pudieron confirmar que la existencia de un ductus dilatado sirva como variable discriminatoria.

El mecanismo fisiopatológico por el que se encuentran dilatados tanto el ductus arterioso como las cavidades derechas se debe a una redistribución del flujo en vida fetal hacia el corazón derecho por un aumento de presiones diastólicas de las cavidades izquierdas con una lesión obstructiva.

Este parámetro, en nuestra opinión, al igual que el que comentamos más arriba, se debe realizar a la vez que se mide el istmo/ductus y debe servir de ayuda complementaria a los que ya hemos descrito previamente como de alta capacidad de predicción antenatal; su uso de forma aislada, por el solapamiento de valores en ambos grupos al igual que ocurre con el ratio T/M, aumenta el número de falsos positivos.

VI.V. V Presencia de muesca posterior en el arco aórtico

Como es lógico (58), con el entrenamiento mejoró nuestra capacidad de visualizar el arco aórtico en planos longitudinales muchas veces limitado por la estática del feto y por la ventana acústica materna; en nuestra muestra de estudio se realizó el estudio de esta alteración con visualización de un plano longitudinal fetal del arco aórtico estricto, exclusivamente en 17 pacientes.

De estos 17 pacientes, en ocho el clínico detectó la presencia de la muesca posterior; cinco de estos presentaron coartación al nacimiento y tres fueron falsos positivos; por tanto, el 62,5% de los que presentaron esta anomalía tuvieron coartación, con una sensibilidad del 71,4% y especificidad del 70%.

Estos hallazgos también han sido descritos por otros grupos (58), que tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas y proponen el uso de esta variable combinado con el z-score del istmo aórtico para aumentar su capacidad de precisión anatómica.

En otros estudios más antiguos, la presencia de esta muesca posterior si se asoció a una especificidad mayor –hasta del 90%-(55). Nuestra especificidad menor se puede explicar por el número de pacientes en los que la cuantificamos, pero también porque en la coartación aórtica neonatal la alteración anatómica que más se asocia son la hipoplasia tubular de la aorta o arco hipoplásico, pero no necesariamente la presencia de una muesca posterior, que puede coexistir o no.

Probablemente las técnicas de ecocardiografía actuales, como la 4D, mejore la visualización de la presencia de muesca posterior en el arco

aórtico, con menos dependencia del ángulo que las convencionales (106) pero vienen limitadas por la disponibilidad de los equipos necesarios en los diferentes centros, y por el tiempo invertido en las reconstrucciones que requiere la visualización del arco fetal.

Por todo ello, nosotros consideramos que la visualización de una muesca posterior así como el índice CS (60) -medida de valoración de un arco transversal largo en el feto- dependen mucho de la estática fetal y del entrenamiento del ecografista. Ambas valoraciones requieren una visualización de un plano longitudinal del arco fetal estricto para no cometer sesgos en su interpretación.

Nosotros recomendamos precaución en el estudio de esta variable-muesca posterior en el arco aórtico- porque conocemos que su ausencia no descarta la coartación al nacimiento y a su vez su presencia puede dar lugar a falsos positivos.

VI.VI Factores predictivos funcionales.

La hipótesis central de nuestro estudio es que la coartación de aorta en vida fetal no es una entidad pasiva que solo se establece al nacimiento; en los fetos con sospecha de esta enfermedad, confirmada al nacimiento, existen cambios tanto en la anatomía como en la fisiología. El conocimiento y análisis exhaustivo de las alteraciones funcionales los fuimos desarrollando a lo largo de la investigación, por lo cual aunque las empezamos a estudiar de manera sistemática a partir del año 2010, se han evaluado en el conjunto de casos por no poder precisar una fecha exacta.

En el corazón fetal normal, el flujo de sangre por el foramen oval presenta un cortocircuito derecha-izquierda para favorecer el paso de la sangre más oxigenada al cerebro fetal con reducción del flujo de sangre que llega los pulmones fetales (52); la alteración de este flujo, ya sea por un cortocircuito bidireccional o invertido (derecha-izquierda), nos traduce una elevación de la presión de la aurícula izquierda fetal y se asocia a ciertas formas severas de coartación de aorta o cavidades izquierdas limítrofes o hipoplásicas (107).

En nuestro estudio, encontramos seis pacientes con cortocircuito bidireccional o invertido, todos ellos con anomalía obstructiva del arco aórtico al nacimiento: cuatro presentaron en la evolución postnatal lesiones de la mitral y de la válvula aórtica en serie, uno presentó una estenosis valvular aórtica y recoartación precoz y, el último, fue una coartación con hipoplasia del arco aórtico y displasia mitral con buena evolución posoperatoria. Cinco de estos seis pacientes necesitaron cirugía de reparación del arco con esternotomía y extracorpórea por hipoplasia del arco aórtico.

En nuestros pacientes esta inversión del flujo parece que se asocia, no solo a la presencia de una coartación en época postnatal sino, también a una mayor probabilidad de lesiones izquierdas en serie, en grado variable, y a mayor gravedad de hipoplasia del arco aórtico, que hacen obligatorio el estudio del cortocircuito a nivel auricular.

Quartermain y cols. (65) describieron que la presencia de este flujo anómalo, encontrado en su serie en 43% de los pacientes, se asoció de manera muy importante a necesidad de cirugía correctora de lesión obstructiva del arco; en su serie el 100 % de los casos normales presentaron un flujo prenatal normal.

En la coartación de aorta prenatal se puede observar cierta alteración en el comportamiento del flujo del istmo aórtico; dicha alteración sobre todo es más frecuente dentro del contexto de formas graves o cavidades izquierdas límites (66) (65).

En nuestros pacientes se observó en 13 casos, dos de los cuales con flujo retrogrado, no presentaron lesión obstructiva del arco al nacimiento; en ambos se constató la presencia de un CIR, situación hemodinámica en la que debido al aumento de resistencias placentarias puede existir un flujo retrogrado a nivel del istmo aórtico (108) que da lugar a la existencia de falsos positivos (48). La alteración funcional no es exactamente igual: en el CIR el flujo reverso suele ser protodiastólico mientras que en las formas severas de coartación es pandiastólico, sin embargo, esta diferenciación no siempre es sencilla en el estudio de un corazón fetal y obliga a descartar esta alteración funcional en toda sospecha de coartación en vida fetal.

El resto de pacientes de nuestra serie, con flujo en istmo aórtico alterado, presentaron una coartación de aorta al nacimiento y determinamos una sensibilidad baja -31,4%-(pero una especificidad muy alta -93,5%) que se puede explicar porque solo estudiamos sistemáticamente esta variable en los últimos años del trabajo, pero también porque como han destacado otros autores (66) la mayoría de las coartaciones de aorta en época prenatal no van a presentar un flujo retrogrado en el istmo aórtico, quedándose limitado a los casos más graves; nuestros datos son consistentes porque al evaluar la predicción de tipo de cirugía neonatal, según la presencia o no de un flujo alterado en el istmo aórtico, más de la mitad de los fetos que presentaron esta alteración, un 63,6 %, precisaron cirugía extracorpórea con esternotomía debido a la hipoplasia del arco trasverso. Es decir, presentaban formas más graves de la anomalía obstructiva.

En la misma línea de investigación, Jowet y cols. (58), proponen que un flujo continuo sistólico-diastólico en el istmo aórtico está asociado en vida intrauterina a una sensibilidad del 51 %, baja como en nuestro estudio, con una especificidad del 57,1 % en la predicción de la coartación de aorta; su definición de flujo alterado o continuo durante la sístole y la diástole está próxima a la nuestra, y congruente con la fisiopatología de la coartación en el niño nacido, en el que el flujo se encuentra acelerado y prolongado en la diástole. En nuestra serie confirmamos en siete casos que la velocidad doppler en el istmo aórtico, pese a estar el ductus arterioso abierto, fue superior a 150 cm/seg, con prolongación diastólica. Todos ellos presentaron una coartación al nacimiento confirmando nuestra hipótesis de existencia de una coartación activa durante la gestación y no de algo pasivo tras el cierre del ductus arterioso; Matsui y cols. (55) encontraron que la presencia de un flujo alterado en el istmo aórtico fetal elevó 15,8 veces la posibilidad de padecer una coartación de aorta en vida postnatal. Existen

artículos de este mismo año (109), que miden la proporción de diástole entre fetos coartados y no coartados, encontrando que es mayor en los primeros y que parecen reforzar la idea de alteración funcional activa en vida fetal.

Pese a todo ello, en la evaluación del flujo retrogrado del istmo aórtico al final de la gestación, recomendamos un análisis cuidadoso de la duración del este flujo durante el ciclo cardíaco. Al igual que ocurría con los fetos con CIR, se puede encontrar un flujo retrógrado protodiastólico debido a que las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo son inferiores a las placentarias.

La última variable hemodinámica o funcional evaluada en nuestra serie fue la IT, de la que conviene resaltar que el grado de discriminación de esta alteración en la predicción de coartación es pobre, sin llegar a presentar diferencias significativas entre el grupo con coartación confirmada y sin esta patología. La IT en vida fetal es muy frecuente, especialmente en grados leve o leve-moderado, sin tener un significado patológico (110) y por eso no recomendamos el uso de esta variable como factor predictivo funcional aislado en el diagnóstico de coartación de aorta en vida intrauterina.

VI.VII Lesiones cardíacas asociadas a la coartación de aorta en vida fetal.

Se describen asociadas a la coartación de aorta fetal otras anomalías cardíacas como la CIV, VAB o VCSI. El mecanismo común propuesto para todas ellas, basado en la teoría hemodinámica, sería una posible reducción del flujo que en vida fetal llega al ventrículo izquierdo, arco aórtico e istmo aórtico y, por tanto, una reducción del tamaño de estas estructuras que en grados más graves podría dar lugar a una coartación de aorta (66). En nuestra serie analizamos la relación de estas tres anomalías y su peso en la predicción de coartación de aorta en vida intrauterina.

Hace años la VCSI fetal fue descrita como propulsora de la coartación de aorta en vida intrauterina por Pasquini y cols. (62) bajo la observación de que el seno coronario dilatado, por el drenaje de la VCSI en él, disminuía el flujo efectivo mitral y podría dar lugar a una hipoplasia del arco aórtico y, posteriormente, a una coartación de aorta; estos autores describieron que la probabilidad de que la cardiopatía presente en un feto con VCSI y desproporción de cavidades fuera una coartación era 61,57 veces más frecuente.

Nuestros hallazgos no coinciden con este estudio; la presencia de esta vena cava izquierda no presentó diferencias significativas entre el grupo de fetos en los que se confirmó la coartación al nacimiento y en los que se descartó; es decir, fue igual de frecuente tanto en los fetos que presentaban coartación al nacimiento, como en los que presentaban cierto grado de predominio de cavidades derechas respecto a izquierdas y por tanto estaban bajo sospecha de coartación de aorta sin confirmarse esta.

Nuestros hallazgos sí que coinciden con las últimas serie publicadas, en las que se estudia las lesiones cardíacas asociadas a la coartación en vida fetal (58) (59) (55) y se concluye que la presencia de la VCSI produce una predominancia de cavidades derechas respecto a las izquierdas, pero no necesariamente una coartación y, por tanto, no sirve para la discriminación de los fetos con coartación y confunde en el diagnóstico; el grupo de Matsui y cols. (55) describieron que la presencia de esta vena cava reduce un 70 % la probabilidad de presentar una verdadera coartación al nacimiento. Probablemente, el mecanismo de dilatación de cavidades derechas se produce por una alteración del cortocircuito fisiológico derecha-izquierda del foramen oval, con un aumento de flujo hacia el ventrículo derecho provocando una dilatación del mismo (91).

Al estudiar si la existencia de la segunda lesión, la CIV fetal, predisponía al desarrollo de coartación de aorta encontramos, no solo que se asocia estadísticamente a la presencia de la anomalía obstructiva al nacimiento, sino que su presencia de manera aislada hace ocho veces más probable padecer la coartación: el 82 % de los fetos que presentan una CIV con desproporción de cavidades cardíacas derechas/izquierdas tienen una coartación neonatal. Otras series recientes (59) destacan que en el 70 % de fetos con desproporción ventricular asociada a CIV fetal se comprueba una coartación en el neonato. Otros grupos, como el de Matsui (55), concuerdan en este aspecto y determinaron una OR para la presencia de CIV fetal en la predicción de coartación de aorta de 1,4. El mecanismo fisiopatológico se explica por un aumento del flujo del ventrículo izquierdo hacia la pulmonar reduciendo el flujo hacia la aorta; esto es especialmente cierto en los casos de CIV con mala alineación del septo conal.

La última lesión asociada a la coartación que evaluamos es la VAB; esta variable presenta una asociación estadísticamente significativa en vida fetal con la presencia de coartación y, en el análisis de regresión logística multivariable, pese a no encontrar diferencias significativas por limitación de convergencia del test, aumenta de manera muy importante la probabilidad de padecer una coartación al nacimiento. Su asociación, junto con la presencia de una CIV fetal, aumenta de manera muy llamativa la capacidad de predicción de esta lesión: la probabilidad de coartación en fetos con CIV +VAB es 13 veces mayor que la de los fetos con desproporción de cavidades sin estas lesiones.

El estudio de esta anomalía de la válvula aórtica en series fetales es escaso pero concuerdan en que su presencia hace más probable el diagnóstico de coartación (58) y se destaca que su visualización es particularmente difícil en época prenatal. También nos parece que visualizar en los fetos la VAB es complejo, y en nuestro estudio, la definición de esta entidad es por hallazgos indirectos (válvula aórtica engrosada, asimétrica o dilatación de aorta ascendente postestenótica) similar a series recientes (59), en las que se destaca la importancia de la evaluación de la válvula aórtica en la predicción de la coartación destacando que una válvula aórtica a las 36 semanas ≤ 5 mm junto con la presencia de una CIV y un arco aórtico hipoplásico, son los mejores factores predictivos de coartación postnatal.

VI.VIII Predicción de tipo de abordaje quirúrgico en época prenatal

Como hemos descrito de los pacientes con coartación confirmada al nacimiento, 28 son intervenidos quirúrgicamente y siete no: dos pacientes fallecen por limitación del esfuerzo terapéutico y, por tanto, por intención de tratar se intervienen el 86 % de los pacientes. El resto de pacientes no intervenidos, presentan otras lesiones cardíacas asociadas o estenosis en serie que están en espera de la corrección completa de la cardiopatía.

No encontramos ninguna diferencia al evaluar las variables prenatales, anatómicas y funcionales, de los pacientes intervenidos o no de la coartación. Estos hallazgos no sorprenden porque la decisión de no operar en estos cinco pacientes se basó en que el conjunto de la lesión hemodinámica de todos sus defectos permaneció estable, con coartaciones leves, y por ello para disminuir morbilidad se ha diferido la cirugía cardíaca.

En los pacientes intervenidos evaluamos si era posible la predicción prenatal del tipo de cirugía y abordaje quirúrgico, es decir, si iban a precisar abordajes por línea media y necesidad de CEC, o toracotomía lateral izquierda sin necesidad de ella, con menor morbilidad y mortalidad asociada (31); el porcentaje de uso de una técnica y otra en nuestros pacientes está balanceado, reflejando el elevado tanto por ciento de hipoplasia del arco aórtico acompañante en nuestro estudio.

Encontramos que los fetos que precisan corrección con CEC y esternotomía presentan z-scores de istmo aórtico significativamente inferiores respecto al grupo corregido por toracotomía lateral: cuanto más negativo es su valor más probabilidad tiene el paciente de precisar

esternotomía y CEC. Esto quizás se explique porque cuanto más hipoplasia ístmica presente el neonato, más probable será la hipoplasia del arco aórtico transverso debido al afilamiento progresivo del arco en la coartación neonatal (51); de hecho, su uso para la predicción de tipo de cirugía no presenta un solapamiento de datos significativo entre los dos tipos de corrección quirúrgica, con una alta capacidad de discriminación diagnóstica (curva ROC con área bajo la curva de 0,847). Cuando el z-score del istmo aórtico fue inferior a -2,7 DE la sensibilidad en la predicción de necesidad de esternotomía es de 87,5% y la especificidad en esta predicción del 87,5 %.

Hasta el momento, solo existe un artículo que analice esta cuestión, la predicción del tipo de cirugía y abordaje quirúrgico en época fetal (67), y concluye, al igual que nuestro grupo, que el parámetro que muestra buena capacidad de discriminación diagnóstica entre las dos técnicas quirúrgicas es el z-score del istmo aórtico fetal; en este estudio los fetos que posteriormente precisan esternotomía y CEC, presentaron z-scores del istmo fetal más negativos y obtienen un área bajo la curva en el análisis ROC de 0,86, muy similar a la nuestra. En esta serie, cuando el z-score del istmo aórtico fue inferior a -2,5 DE, la sensibilidad en la predicción de esternotomía y CEC fue de 78 % y la especificidad del 82 %, hallazgos superponibles a los nuestros y que muestran como, a menor tamaño del istmo aórtico fetal, más probable un abordaje quirúrgico más complejo. La diferencia fundamental entre su grupo y el nuestro es metodológica ya que este grupo realizó la medición del istmo aórtico en un plano longitudinal con visualización de todo el arco aórtico; nuestro grupo realiza la medición del istmo aórtico en el plano 3VT ya que este plano es más sencillo, menos dependiente del operador y de la estática fetal (70).

Estos autores, Gómez y cols. argumentan que la visualización longitudinal del arco aórtico es la misma que realizamos los cardiólogos infantiles al explorar el arco postnatal, pero en ningún caso los planos postnatales son superponibles a los del ecocardiograma fetal y además la superposición del ductus arterioso en vida fetal en planos longitudinales puede llevar a mediciones erróneas (59); por todo esto, nosotros recomendamos su medición en el plano 3VT, que permite la comparación directa del arco aórtico y ductal sin superposición de ninguno de ellos entre sí.

Es necesario destacar que tanto en nuestra serie, como en la de Gómez y cols. (67), pueden existir neonatos en los que la decisión de ser intervenidos con CEC y esternotomía se deba a una lesión cardíaca asociada, como por ejemplo una CIV grande, y no necesariamente a una hipoplasia del arco aórtico; aun así el grado de discriminación entre necesidad de CEC y esternotomía y el abordaje por toracotomía lateral es muy alto, haciéndonos suponer que la significación diagnóstica de esta variable, el z-score del istmo aórtico fetal en la predicción de tipo de cirugía, es todavía mayor que la reflejada en nuestro estudio.

En nuestro análisis hallamos también que los fetos que precisan posteriormente esternotomía y CEC presentan z-scores ductales inferiores a los corregidos por toracotomía izquierda; estos resultados, no descritos hasta el momento, deben ser confirmados en un futuro ya que supondrían que un tamaño insuficiente de desarrollo ductal en vida intrauterina daría lugar a un arco más hipoplásico y hasta el momento esto no está descrito.

Queremos también destacar, como muy interesante, que el 83,3% de los fetos que presentaron un cortocircuito alterado en el foramen oval y el 63,6% de los que presentaron un flujo ístmico patológico precisaron

esternotomía media y CEC, reflejando una mayor gravedad bien de la lesión obstructiva a nivel intracardíaco o bien a nivel del arco fetal; nosotros no encontramos diferencias significativas en el tipo de predicción quirúrgica, posiblemente ,debido al tamaño de muestra pero estas alteraciones funcionales deberían ser estudiadas en todos los casos de sospecha prenatal de coartación, no solo para aumentar la especificidad, sino también para apoyar la predicción del tipo de abordaje quirúrgico que van a precisar los fetos y por tanto la información a los futuros padres.

VI.IX Evolución de los pacientes

VI.IX.I Grupo sin coartación de aorta confirmada. Falsos positivos

La desproporción de cavidades derechas/izquierdas comprenden una gran variedad de diagnósticos que incluyen causas fetales, causas maternas y placentarias (60), incluso con un corazón anatómica y funcionalmente normal al nacimiento; por ello, en las series que evalúan las sospechas prenatales de coartación de aorta con examen de las alteraciones encontradas en las falsas sospechas (66) (91) (48), en todas se encuentran cardiopatías diferentes a la coartación de aorta y anomalías no cardíacas aisladas como anemias fetales o presencia de CIR. En nuestra serie no es diferente, 24 de los 31 pacientes sin coartación, al año de vida han sido dados de alta del servicio de cardiología infantil pero cuatro de ellos han presentado defectos septales leves del tabique interauricular o interventricular con evolución al cierre espontáneo.

Pese a estas lesiones en la mayoría de pacientes en los que se descartó la coartación, la evolución ha sido muy buena incluidos dos casos de trastorno funcional con corazón normal, un CIR y una anemia fetal, que se han solucionado poco después del nacimiento.

Cuatro pacientes han precisado intervención quirúrgica, dos CIV sin anomalía cromosómica, intervenidas en el primer año de vida, y dos pacientes, que aparte de la cardiopatía, un ductus y una CIA con DVAP, presentan una anomalía cromosómica; el paciente con CIA y DVPAP ha sido intervenido a los tres años y medio y el ductus a los 14 meses de edad.

La presencia en nuestra serie de CIV que precisan intervención, es debida a que esta lesión con desproporción cardíaca, es la segunda causa de sospecha más frecuente en nuestro estudio; como ya hemos comentado previamente otros grupos de investigación al realizar su estudio de factores prenatales de coartación excluyen la presencia de estos defectos (57) (67) pero nuestro grupo permite su inclusión para asemejar la muestra a las sospechas prenatales observadas en la práctica clínica diaria; la información a los futuros padres es diferente si nos encontramos una CIV fetal aislada con cierta desproporción de cavidades derechas pero sin coartación, que la presencia de una CIV con coartación de aorta. El método RACHS (*Risk adjustment for Congenital Heart Surgery*), ampliamente utilizado para predecir mortalidad y ajuste de riesgo en cirugía cardíaca infantil, estima una mortalidad hospitalaria del 3,8 % para el cierre de CIV y del 8,5 % para cierre de CIV y coartación (111); por ello es necesario saber diferenciar estas dos entidades, con estudios como el nuestro que permite la diferenciación de factores predictivos anatómicos y funcionales de coartación de aorta con o sin la presencia de CIV.

Tanto estos dos pacientes con CIV (actualmente de 3 y 2 años), como los intervenidos por un DA y CIA con DVPAP (2 y 4 años) tras la intervención quirúrgica fueron bien y se encuentran sin lesión cardíaca anatómica o funcional seguidos el servicio de Cardiología infantil de nuestro hospital; otros dos pacientes, con sospecha prenatal de coartación presentan lesiones obstructivas izquierdas de carácter leve y se encuentran bajo seguimiento con realización de una vida normal. La única muerte en este grupo, en el grupo de falsos positivos, se dio en un paciente polimalformado, con cierto grado de restricción del crecimiento que favoreció las desproporción cardíaca derecha/izquierda, en el que se confirmó por autopsia un arco normal.

Por tanto, concluimos que la mayoría de los fetos con sospechas de coartación no confirmadas al nacimiento van a presentar una evolución buena; pese a esto, algunos pueden presentar lesiones extracardíacas o cardíacas como defectos septales o DVAP cuya evaluación hemodinámica fetal no siempre es fácil o similar a la de la época postnatal debido a las presiones más igualadas de los ventrículos en época fetal respecto a la postnatal (112) y en las que la evaluación postnatal va a precisar el pronóstico.

VI.IX.I Grupo con coartación confirmada.

Verdaderos positivos

En la evolución de los fetos en los que se confirma la coartación la complicación más frecuente es la recoartación; el porcentaje de pacientes con esta lesión en nuestra muestra (25%) es mayor que lo descrito en otros estudios en los que se incluyen pacientes de diferentes grupos de edades (39), pero similares a lo descrito en grupos que evalúan la recoartación en el seguimiento de pacientes con coartación sospechada desde la época prenatal (67). En esta última serie se describen tasas de recoartación de un 27,5% incluso con un periodo de seguimiento menor respecto a nuestro estudio; estas tasas de recoartación pueden explicarse ya que en el diagnóstico prenatal se realiza cierta selección de los casos que asocian más hipoplasia del arco y que por tanto, pueden asociarse a un mayor grado de recoartación (113).

La edad precoz en la cirugía se asocia a mayor porcentaje de lesión residual (114), nuestros pacientes fueron intervenidos todos en periodo neonatal; esta época de la vida se asocia a mayores tasas de hipoplasia del arco aórtico, en nuestra serie la mayor parte de pacientes con coartación tuvieron hipoplasia del arco transversal, y esta alteración anatómica se ha asociado, como ya hemos comentado, a su vez a mayores tasas de recoartación y a mayor probabilidad de obstrucción residual en el arco aórtico, especialmente si la corrección quirúrgica es por toracotomía lateral izquierda (114).

La obstrucción residual (115) y una velocidad superior a 2,5 metros/segundos en el ecocardiograma se ha relacionado con una necesidad de reintervención mayor (116) e incita algunos autores a proponer técnicas quirúrgicas como el avance aórtico con el objetivo de eliminar toda la

obstrucción en el arco aórtico con el fin de evitar la posibilidad de reintervención (35). En nuestra serie el mayor porcentaje de pacientes con recoartación se corrigieron por toracotomía lateral izquierda pero no encontramos diferencias significativas entre el tipo de cirugía y la aparición de recoartación. Otro factor que puede haber influido en nuestra tasa de recoartación es que los primeros cinco años del estudio las técnicas de avance aórtico estaban menos desarrolladas y a pacientes con hipoplasia del arco aórtico se les intervino con técnicas menos agresivas como la toracotomía lateral izquierda con anastomosis termino-terminal.

Respecto al resto de complicaciones desarrolladas en los fetos con coartación, la estenosis aórtica subalvular, valvular o supraalvular y la combinación de lesiones izquierdas en nuestra muestra han sido más importantes que en series de niños mayores; esto puede verse explicado debido a que la coartación de aorta en vida fetal corresponde al espectro más negativo de la enfermedad, y en algunas ocasiones, se encuentra dentro del contexto del síndrome de Shone en su forma parcial (117) en el que se pueden observar coartación de aorta y estenosis aórtica, junto afectación de la válvula mitral con grados variables de obstrucción, y que en vida fetal pueden manifestarse solo por una disminución del desarrollo de las estructuras izquierdas.

La mayor parte de los pacientes con formas parciales del síndrome de Shone han sido intervenidos en la infancia por una coartación de aorta, con mínimos signos durante este periodo de la vida inicial de patología del tracto de entrada cardíaco, que posteriormente han ido desarrollando (118), por tanto la lesión predominante en estos pacientes en épocas precoces es la coartación de aorta; la predominancia de lesiones obstructiva del tracto de salida puede enmascarar la fisiopatología de una lesión obstructiva del

tracto de entrada, de la mitral y de su aparato subvalvular y hace necesario un examen minucioso por imagen de las estructuras cardíacas izquierdas en pacientes con coartación especialmente en edades precoces de la vida (119). En este síndrome si las intervenciones quirúrgicas se realizan precozmente, está asociada a tasas de mortalidad y complicaciones menores que las descritas para su forma completa, pero claramente mayores que las descritas para la coartación de aorta aislada y este hecho explica que tanto la evolución a combinación de lesiones obstructivas izquierdas como la mortalidad sea más elevada en nuestra serie.

La mortalidad global de nuestro estudio fue de un 14%, pero realmente dos de estos cinco pacientes murieron en un escenario de limitación de esfuerzo terapéutico, lo que reduce la mortalidad a tres pacientes -8,5%-. La mortalidad postoperatoria, o aquella ocurrida dentro de los 30 días tras intervención, sucedió en dos pacientes -5,7%- cifra próxima a lo descrito en otros grupos con neonatos en los que la mortalidad global tras intervención la estiman en un 4,2 % con aumento de la misma hasta a un 10,6 % en pacientes en los que se asocia hipoplasia del arco aórtico.

Esta hipoplasia del arco aórtico, muy frecuente en nuestra serie, ha sido asociada como factor independiente de mortalidad (120); de hecho, en escalas como el RACH comentado previamente (111), la mortalidad tras intervención quirúrgica asociada a necesidad de esternotomía y CEC por hipoplasia del arco aórtico se estima muy superior a la calculada tras intervención de coartación sin hipoplasia del arco y esto podría explicar las cifras de mortalidad de nuestro estudio.

VI.X Estrategia de diagnóstico prenatal de coartación de aorta propuesta por nuestro estudio.

Uno de los objetivos fundamentales de nuestra investigación es proponer una estrategia final que mejore principalmente el diagnóstico de los pacientes afectados por una coartación de aorta en vida intrauterina, pero que también disminuya el número de falsos positivos. La falta de precisión en el diagnóstico ha llevado por un lado, a la consecuencia más grave, falta de sensibilidad y por tanto niños aparentemente sanos que fallecen en casa con una lesión obstructiva del arco (43), y por otro a una falta de especificidad (47) que obliga a familias a desplazarse hasta centros terciarios y a ingresos del neonato hasta el cierre del ductus arterioso que conllevan pruebas costosas sin padecer una verdadera coartación. Estos aspectos obligan a intentar disminuir la incertidumbre en este diagnóstico.

Tras la descripción previa de nuestros resultados, seleccionamos la variable que mejor capacidad de discriminación diagnóstica tuvo en nuestro estudio, el ratio istmo/ductus. En esta variable, que había sido descrita previamente con un alto valor de diferenciación entre los fetos con coartación y sin ella (55), nosotros aportamos un punto de corte de alta sensibilidad y otro de alta especificidad, y clasificamos a los pacientes en probabilidad alta, intermedia y baja; previamente habíamos confirmado el buen funcionamiento de esta variable, independientemente de la edad gestacional.

A los pacientes clasificados como probabilidad intermedia les aplicamos una segunda variable; ésta podría haber sido el z-score del istmo aórtico, ya que demuestra una alta capacidad de precisión diagnóstica, pero nuestro estudio pretende realizar una estrategia sencilla y reproducible. La medida

del z-score del istmo aórtico, incluso en manos expertas, presenta una gran variabilidad, con cambios mínimos en su valor absoluto y, por tanto, seleccionamos la segunda variable que mejor discriminación presenta y que es muy sencilla y reproducible, el ratio P/Ao. La medición de este ratio sirve de confirmación en los casos dudosos, y su comportamiento en el punto de corte escogido es de alta sensibilidad en el segundo trimestre, y de alta sensibilidad y especificidad en el tercero.

Con nuestra propuesta, tan solo con dos variables anatómicas, la primera con dos puntos de corte y la segunda solo aplicada a los casos dudosos de la primera, es decir una aplicación de pruebas en serie, nosotros obtenemos, de forma independiente a la edad gestacional, una frecuencia de verdaderos positivos del 91,1%.

Esta frecuencia de verdaderos positivos es superior a la descrita por otras series, en las que se estima en un 62,5% (55), pero también superior a series con tasa de verdaderos positivos muy elevada, como la de Jowet y cols. (58), que calcula una frecuencia de verdaderos positivos en el 81 % de los pacientes que requieren intervención quirúrgica por obstrucción del arco. Estos autores aportan un estudio prospectivo, con el que coincidimos en su propuesta del uso del plano 3VT como plano sencillo y reproducible para la comparación del arco aórtico y arco ductal; sin embargo, su estrategia basada en el uso de cuatro parámetros, que se tienen que dar a la vez, para definir una coartación de aorta como probable, nos parece más compleja y menos reproducible que la que nosotros empleamos. Las variables que se tienen que dar en su trabajo y sus puntos de corte son: un z-score de istmo aórtico inferior a -2 DE, un ratio I/D <0,74, la presencia de muesca posterior y un flujo con prolongación diastólica en el istmo aórtico; el primero, el ratio I/D <0,74, es un punto de corte que, como hemos visto

previamente en nuestro estudio, es de alta sensibilidad pero baja especificidad y ellos le adjudican una sensibilidad muy elevada pero una especificidad tan baja como de 0 y 14% en la ecocardiografía en el segundo y tercer trimestre respectivamente. Para una correcta predicción de lesión obstructiva del arco, su baja especificidad les obliga al uso de otros parámetros o puntos de corte de alta especificidad; por ello escogen la existencia de muesca posterior y la presencia de flujo diastólico continuo junto con un z-score inferior a -2 DE. Los dos primeros requieren, según su descripción, la obtención de una visualización correcta del arco aórtico en un plano longitudinal, plano que es muy dependiente de la estática fetal y del entrenamiento del ecocardiografista pero que, además, en los resultados de su propia serie, asocian una sensibilidad y especificidad escasa (los autores las justifican por un tamaño muestral insuficiente). El z-score del istmo aórtico, tanto en el segundo como en el tercer trimestre, se asoció en su serie a una sensibilidad buena, pero una especificidad baja. Al analizar sus resultados estadísticos, la combinación de estos cuatro predictores de lesión obstructiva del arco obtiene un grado de precisión diagnóstica estimada por curva ROC pobre, con un área bajo la curva de 0,52 y además con un intervalo de confianza muy amplio. Por tanto, pese a que su estrategia ofrece una frecuencia de verdaderos positivos muy elevada, resulta menos precisa que la nuestra. Además, el hecho de que para definir la coartación como probable se tengan que dar las cuatro variables a la vez, con medidas difícilmente reproducibles y subjetivas -como la presencia de muesca posterior en el arco-, puede ocasionar una pérdida de sensibilidad peligrosa. Nuestra muestra, en cambio, clasifica a los pacientes con una única variable, el ratio ID, medido en un plano 3VT sencillo y reproducible, a través de dos puntos uno de alta sensibilidad y otro de alta especificidad.

Quizá merezca la pena comentar la serie recientemente publicada por Durand y cols. (59) en la que, en el estudio prenatal de la coartación de aorta, determinan una frecuencia de verdaderos positivos para coartación aislada del 65% y para coartación con CIV del 74%; se trata de un interesante estudio prospectivo, en el que se evalúa toda sospecha intrauterina de coartación con concordancia AV y VA en la que se incluyen la presencia de CIV, VAB y VCSI, y se excluyen el resto de cardiopatías; proponen como mejor combinación de parámetros para la predicción de coartación postnatal tres parámetros, la presencia de CIV, de una válvula aórtica inferior a 5mm a las 36 semanas y la visualización de un arco angulado o hipoplásico. En contraposición a la serie arriba señalada de Jowet y cols. (58), sus resultados son avalados con un grado de discriminación diagnóstica, estimada por curva ROC con áreas bajo la curva muy buenas y añaden un elemento de discusión nuevo, que es la medida de la válvula aórtica en la medición al final del embarazo. En nuestra opinión, la variable de visualización de un arco hipoplásico o angulado es muy subjetiva, además de poder determinarse en fetos con hipoplasia aórtica sin coartación añadida, con una lesión que produzca disminución del desarrollo aórtico como, precisamente una CIV, que es su segundo parámetro de predicción.

Resaltamos y valoramos como destacan sus falsos negativos, dos pacientes, el mismo número que nosotros asumimos con nuestra estrategia como normales y, que posteriormente presentaron una coartación; la existencia de falsos negativos en la predicción prenatal de coartación de aorta, aunque en nuestra serie es muy baja -5,8%-, es el principal objetivo a disminuir en la investigación de coartación prenatal. Pese a esto es necesario destacar que algunas coartaciones no se van a poder diagnosticar en vida intrauterina, ya que no presentan una hipoplasia aórtica acompañante, y se explican

fisiopatológicamente por la teoría de migración de células ductales con el cierre del ductus arterioso y oclusión de la luz del vaso (66)(59), estos dos pacientes, no detectados por nuestra estrategia, no presentaron hipoplasia del arco acompañante a la coartación.

Respecto el número de falsos positivos, nuestro algoritmo disminuye significativamente su número, tenemos solo un 8,5% de pacientes clasificados erróneamente independientemente de la edad gestacional, cuando en otras series se estima hasta en un 40% de los casos con desproporción, y en las más recientes que ya hemos señalado, en un 25 % en el segundo trimestre y en un 27 % en el tercer trimestre. La disminución del número de falsos positivos la atribuimos a la aplicación de dos variables en serie, con puntos de corte de alta sensibilidad y especificidad, sin introducción de variables subjetivas.

Por tanto, concluimos que el diagnóstico prenatal de la coartación de aorta es posible en un elevado número de casos, y así lo demuestra nuestra estrategia de predicción prenatal de lesión obstructiva del arco, que clasifica de forma correcta a 52 de 59 pacientes estudiados.

VII CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto, concluimos que los fetos con coartación demostrada al nacimiento, presentan en la época prenatal cambios cardíacos anatómicos y funcionales. La coartación de aorta no es una entidad exclusivamente pasiva que solo se pueda diagnosticar tras el nacimiento. Es un proceso activo con las siguientes características:

1. Los fetos con sospecha prenatal de coartación de aorta confirmada al nacimiento presentan istmos aórticos y ratios I/D significativamente inferiores respecto a los fetos sin coartación. Así mismo, tienen ratios T/M, P/Ao y z-scores ductales, significativamente mayores. Por ello, presentan un predominio de cavidades cardíacas y vasos derechos, asociado a una reducción del tamaño del istmo aórtico.
2. Los niños que en vida fetal tuvieron una sospecha de coartación que se comprobó al nacer, asocian una hipoplasia del arco aórtico en el 77,4% de los casos. Los pacientes con falsa sospecha de coartación presentan hipoplasia del arco en el 6,6% de los casos. Concluimos que la hipoplasia del arco aórtico se asocia a la coartación de aorta de manera muy frecuente en épocas precoces de la vida.
3. La desproporción de cavidades derecha/izquierda medida por el ratio T/M está sujeta a un solapamiento de valores importante entre los fetos con o sin anomalía del arco. El mismo problema de precisión se encuentra con el z-score ductal; estas variables no presentan un alto grado de precisión en la predicción neonatal de coartación. Sin embargo, la medida del ratio I/D aporta un alto grado de precisión diagnóstica con valores sin apenas solapamiento entre fetos con verdadera coartación y sin ella. Las segundas variables anatómicas que mayor capacidad de precisión diagnóstica demuestran son el z-score del istmo aórtico y el ratio P/Ao.

4. Los puntos de corte de las diferentes variables anatómicas asociadas a la predicción prenatal de coartación de aorta han sido descritos y establecidos en los resultados y en la discusión.
5. Nuestra estrategia de diagnóstico prenatal de coartación de aorta se basa en el uso de dos variables ecográficas sencillas, aplicadas en serie, el ratio I/D y, en los casos dudosos, el ratio P/Ao. Con la aplicación de estos parámetros encontramos una frecuencia de verdaderos positivos del 91,1% y de verdaderos negativos del 77,7%.
6. Los fetos con coartación demostrada al nacimiento sufren cambios hemodinámicos y funcionales, no solo anatómicos. La alteración en el flujo del istmo aórtico fetal presenta una sensibilidad baja con especificidad alta para la predicción prenatal de coartación de aorta. La alteración del cortocircuito del foramen oval tiende a asociarse a cavidades izquierdas o a arcos más pequeños.
7. La detección en vida fetal de una VCSI no hace más probable el diagnóstico de coartación de aorta al nacimiento. La presencia de una CIV aumenta la sensibilidad del diagnóstico de coartación de aorta en época intrauterina. Su presencia aislada hace 8 veces más probable la lesión del arco aórtico; en combinación con VAB aumenta 13 veces la probabilidad de sufrir una coartación de aorta en época postnatal.

8. El uso del ratio I/D presenta una alta capacidad de precisión diagnóstica en la predicción prenatal de coartación de aorta tanto en el segundo como en el tercer trimestre. El ratio T/M sufre una caída significativa de especificidad por encima de 28 semanas de edad gestacional en contraste con el ratio P/Ao que presenta una especificidad mayor en la predicción de lesión obstructiva del arco en el tercer trimestre.
9. Valores del z-score del istmo aórtico fetal muy negativos se asocian a necesidad de reparación del arco aórtico con CEC y abordaje por esternotomía. Los pacientes con flujo alterado en el istmo aórtico y del cortocircuito en el foramen oval tienden a necesitar con mayor frecuencia un abordaje por esternotomía media y necesidad de CEC.
10. La evolución de los pacientes con sospechas prenatales de lesión obstructiva del arco no constatada en época postnatal es buena: el 78% de ellos son dados de alta al año de vida. En el grupo de fetos con coartación al nacimiento, la complicación más frecuente es la recoartación de aorta seguida de la combinación de lesiones cardíacas obstructivas izquierdas. La mortalidad postoperatoria de coartación de aorta, por intención de tratar, en nuestro estudio es del 5,7%, y la global del 8,5%.

VIII REFERENCIAS

1. Abbruzzese PA, Aidala E. Aortic coarctation: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8(2):123–8.
2. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18(5):487–95.
3. Bonnet LM. Sur la lesion dite stenose congenitale de l'aorte dans la region de l'isthme. *Rev Med*. 1903; 23:108–25.
4. Lee MGY, d'Udekem Y. Coarctation of the aorta can no longer be considered a benign condition. *Heart Lung Circ*. 2014;23(4):297–8.
5. Beekman RH. Coarctation of the Aorta. En: Allen HD, Driscoll DJ, Feltes TF, Shaddy RC, editores. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*. 7ª Edición. Baltimore: W&W; 2008. p. 988–1005.
6. Sakurai T, Stickley J, Stümper O, Khan N, Jones TJ, Barron DJ, et al. Repair of isolated aortic coarctation over two decades: impact of surgical approach and associated arch hypoplasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(5):865–70.
7. Siewers RD, Ettehadgui J, Pahl E, Tallman T, del Nido PJ. Coarctation and hypoplasia of the aortic arch: Will the arch grow?. *Ann Thorac Surg*. 1991;52(3):608–13.
8. Morrow WR, Huhta JC, Murphy DJ Jr MD. Quantitative morphology of the aortic arch in neonatal coarctation. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(3):616–20.
9. Allan LD, Lindsey Crawford DC TM. Evolution of the coarctation of the aorta in intrauterine life. *Br Heart J*. 1984;52(4):471–3.
10. Menahem S. Familial aggregation of defects of the left-sided structures of the heart. *Int J Cardiol*. 1990;29(2):239–40.
11. Nora JJ, Nora AH. Recurrence risks in children having one parent with a congenital heart disease. *Circulation*. 1976;53(4):701–2.
12. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Anderson RH, Tynan MJ. Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J cardiol*. 1986;58(3):334–7.

13. Fesslova V, Brankovic J, Lalatta F, Villa L, Meli V, Piazza L, et al. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy*. 2011;2011:368067.
14. Peterson RT, Shaw SY, Peterson TA, Milan DJ, Zhong TP, Schreiber SL, et al. Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nat Biotechnol*. 2004;22(5):595–9.
15. Wong S, Burgess T, Cheung M, Zacharin M. The prevalence of turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *Journal Pediatr*. 2014;164(2):259–63.
16. Lee M, Won H, Baek J, Cho J, Shim J, Lee P, et al. Variety of prenatally diagnosed congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Obs Gynecol Sci*. 2014 (1);57:11–6.
17. Zani A, Cozzi DA. Giovanni Battista Morgagni and his contribution to pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2008;43(4):729–33.
18. Garay N, Montiel C, Verón C, Vargas Peña M, Aquino N, Jarolin J et al. Presentación Clínica de Coartación de Aorta, Relato de Casos: Revisión de Manejo Actual .*Pediatría (Asunción): Organo Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*. 2009;36(9):206–15.
19. Dobell AR. The ductus and the coarctation. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(1):246–8.
20. Kirklin JW, Burchell HB, Pugh DG, Burke EC, Mills SD. Surgical treatment of coarctation of the aorta in a ten week old infant: Report of a Case. *Circulation*. 1952;6(3):411–4.
21. Denise L, Konings EE, Slager MA, Maarten W, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–7.
22. Egbe A, Uppu S, Lee S, Ho D, Srivastava S. Changing prevalence of severe congenital heart disease: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1232–8.
23. Rosenthal E. Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process?. *Heart*. 2005;91(11):1495–502.

24. Tawes RL Jr, Aberdeen E, Waterston DJ, Carter RE. Coarctation of the aorta in infants and children. A review of 333 operative cases, including 179 infants. *Circulation*. 1969;39:173–84.
25. Wiseman JE, Agance N, Miliken JC. Coarctation of the aorta presenting as spontaneous subarachnoid haemorrhage in the absence of cerebral aneurysm: A report of a rare clinical entity. *Heart Circ*. 2010;19(7):432–4.
26. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008;118(23):e714–833.
27. Shepherd B, Abbas A, Mcparland P, Fitzsimmons S, Shambrook J, Peebles C, et al. MRI in adult patients with aortic coarctation: diagnosis and follow-up. *Clin Radiol*. 2015;70 (4):433–45.
28. Lee CL, Lin JF, Hsieh KS, Lin CC, Huang TC. Balloon angioplasty of native coarctation and comparison of patients younger and older than 3 months. *Circ J*. 2007;71 (11):1781–4.
29. Liu F, Qi CH, Wu L, Zhang LF, He L, Huang GY. Percutaneous balloon angioplasty for severe native aortic coarctation in young infants less than 6 months: medium-to long-term follow-up. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(8):1021-5.
30. Cools B, Meyns B, Gewillig M. Hybrid stenting of aortic coarctation in very low birth weight premature infant. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(4):E195–8.
31. Kaushal S, Backer CL, Patel JN, Patel SK, Walker BL, Weigel TJ, et al. Coarctation of the Aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1932–8.
32. Ungerleider RM, Pasquali SK, Welke KF, Wallace AS, Ootaki Y, Quartermain MD, et al. Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic coarctation: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(1):150–8.

33. Mery CM, Guzmán-Pruneda FA, Carberry KE, Watrin CH, McChesney GR, Chan JG, et al. Aortic arch advancement for aortic coarctation and hypoplastic aortic arch in neonates and infants. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):625–33.
34. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1995;332 (9):549–55.
35. Polo L, Aroca A, Deiros L, Labrandero C, González Á, Rey J, et al. Coartación aórtica ± hipoplasia del arco en neonatos y lactantes, ¿abordaje por esternotomía o toracotomía? Una decisión compleja. *Cir Cardiov.* 2015;22(2):67–73.
36. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915–57.
37. Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P, et al. Vascular Dysfunction After Repair of Coarctation of the Aorta Impact of Early Surgery. *Circulation.* 2001;104:165–70.
38. Vogt M, Kühn A, Baumgartner D, Baumgartner C, Busch R, Kostolny M, et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation.* 2005;111(24):3269–73.
39. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani J a., Cetta F, Li Z, et al. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1020–5.
40. Mendelsohn A, Crowley D, Lindauer A, Beekman R. Rapid progression of aortic aneurysms after patch aortoplasty repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):381–5.
41. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1641–7.

42. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-Term Follow-Up of Patients After Coarctation of the Aorta Repair. *Am J Cardiol.* 2002;89(5):541–7.
43. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(1):F33–5.
44. Gardiner H, Chaoui R. The fetal three-vessel and tracheal view revisited. *Semin fetal Neonatal Med.* 2013;18(5):261–8.
45. Gardiner HM, Kovacevic A, Van Der Heijden LB, Pfeiffer PW, Franklin RC, Gibbs JL, et al. Prenatal screening for major congenital heart disease: assessing performance by combining national cardiac audit with maternity data. *Heart.* 2014;100(5):375–82.
46. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002;87(1):67–9.
47. Brown D, Durfee S, Hornberger LK. Ventricular discrepancy as a sonographic sign of coarctation of the fetal aorta: how reliable is it? *J Ultrasound Med.* 1997;16(2):95–9.
48. Jung E, Won H, Lee PR, Kim A, Park I. Clinical implication of isolated right dominant heart in the fetus. *Prenat Diagn.* 2007;27(8):695–8.
49. Sharland GK, Chan KY, Allan LD. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J.* 1994;71(1):70–5.
50. Doyle NM, Mastrobattista JM, Thapar MK, Lantin-Hermoso MR. Perinatal pseudocoarctation: echocardiographic findings in vein of Galen malformation. *J Ultrasound Med.* 2005;24(1):93–8.
51. Hornberger LK, Weintraub RG, Pesonen E. Echocardiographic study of the morphology and growth of the aortic arch in the human fetus. Observations related to the prenatal diagnosis of coarctation. *Circulation.* 1992;86(3):741–7.
52. Rudolph A. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.* 1985;57(6):811–21.

53. Noomcharoen O, Ueroairojkit B. Population-related differences in fetal aortic arch dimensions. *Int J Gynaecol Obs.* 2008;102(1):72–3.
54. Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho SY, et al. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: An aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):628–33.
55. Matsui H, Mellander M, Roughton M, Jicinska H, Gardiner HM. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation.* 2008;118(18):1793–801.
56. Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Escribano D, Galindo A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):298–305.
57. Gómez-Montes E, Herraiz I, Gómez-Arriaga PI, Escribano D, Mendoza A, Galindo A. Gestational age-specific scoring systems for the prediction of coarctation of the aorta. *Prenat Diagn.* 2014;34(129):1198–206.
58. Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, Seale A, Jicinska H, Gardiner H. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2012;40(1):47–54.
59. Durand I, Deverriere G, Thill C, Lety AS, Parrod C, David N, et al. Prenatal Detection of Coarctation of the Aorta in a Non-selected Population: A Prospective Analysis of 10 Years of Experience. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(6):1248-54.
60. Sivanandam S, Nyholm J, Wey A, Bass JL. Right Ventricular Enlargement In Utero: Is It Coarctation?. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(7):1376–81.
61. Stos B, Le Bidois J, Fermont L, Bonnet D. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible?..*Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100(5):428–32.
62. Pasquini L, Fichera A, Tan T, Ho SY, Gardiner H. Left superior caval vein: a powerful indicator of fetal coarctation. *Heart.* 2005;91(4):539–40.
63. Esmer A, Yüksel A, Cali H, Özsürmeli M, Ömeroglu R, Kalelioglu I, et al. Prenatal diagnosis of persistent left superior vena cava and its clinical Significance. *Balk Med.* 2014;31(1):50–4.

64. Buyens A, Gyselaers W, Coumans A, Al Nasiry A, Willekes C, Boshoff D, et al. Difficult prenatal diagnosis: fetal coarctation. *Facts Views Vis Obgyn*. 2012;4(4):230–6.
65. Quartermain MD, Cohen MS, Dominguez TE, Tian Z, Donaghue DD, Rychik J. Left ventricle to right ventricle size discrepancy in the fetus: the presence of critical congenital heart disease can be reliably predicted. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1296–301.
66. Quarello E, Stos B, Fermont L. Prenatal diagnosis of aorta coarctations. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(7-8):442–53.
67. Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Escribano D, Martínez-Moratalla Valcárcel JM, Galindo A. Prenatal prediction of surgical approach for coarctation of the aorta repair. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(1):27–35.
68. Allan LD, Huggon I. Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn*. 2004;24(13):1136–42.
69. Cabero Roura L. Declaración de la Comisión de Bioética de la SEGO sobre la Ley Orgánica 2/2010 de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2011;54(2):96–9.
70. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):367–9.
71. The International Society of Ultrasound in Obstetrics, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):348–59.
72. Salman Guraya S. The associations of nuchal translucency and fetal abnormalities; significance and implications. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(5):936–41.
73. Salomon LJ, Alfievic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO et al. ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41 (1):102–13.

74. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Pignatelli RH, Rychik J, Committee W, et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1413–30.
75. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922–34.
76. Zucker N, Levitas A, Zalstein E. Prenatal diagnosis of Shone's syndrome: parental counseling and clinical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(6):629–32.
77. Mustelier JV, Antonio A, Quintana Y, Garc R, Isaac Y, Acosta T. Síndrome de Shone en el adulto. Presentación de un caso. *Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc*. 2011;17:259–63.
78. Teien D, Wendel H, Holm S, Hallberg M. Estimation of Doppler gradients at rest and during exercise in patients with recoarctation of the aorta. *Br Heart J*. 1991;65(3):155–7.
79. Gill EA, Pittenger B, Otto CM. Evaluation of the severity of valvular heart disease and timing of surgery. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(9):900–14.
80. Knowles R, Griebisch I, Dezateux C, Brown J, Bull C, Wren C. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2005;9(44):1-152.
81. Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(10):969–74.
82. Grande M, Solernou R, Ferrer L, Borovio V, Jimenez JM, Bennasar M, et al. Is nuchal translucency a useful aneuploidy marker in fetuses with crown-rump length of 28-44mm?. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2014;43(5):520–4.

83. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides K. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ*. 1999;318:81–5.
84. Moselhi M, Thilaganathan B. Nuchal translucency: a marker for the antenatal diagnosis of aortic coarctation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(10):1044–5.
85. Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2004;24(13):1116–22.
86. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746–59.
87. Van der Hauwaert LG, Fryns JP, Dumoulin M, Logghe N. Cardiovascular malformations in Turner ' s and Noonan ' s syndrome. *Br Heart J*. 1978;40(5):500–9.
88. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Noonan syndrome with cardiac left-sided obstructive lesions. *Hum Genet*. 1997;99(2):289.
89. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Gianotti A, Dallapiccola B. Congenital heart disease in children con Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr*. 1999;135(6):703–6.
90. Collins RT 2nd. Cardiovascular Disease in Williams syndrome. *Circulation*. 2013;127(21):2125–34.
91. Head CE, Jowett VC, Sharland GK, Simpson JM. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart*. 2005;91(8):1070–4.
92. Chow T, King S, Piling D, Walkinshaw S. The clinical significance of fetal right heart enlargement with a structurally normal heart. *Br J Radiol*. 1997;70(838):983–5.
93. Hornung TS, Heads A, Hunter AS. Right ventricular dilatation in the fetus: a study of associated features and outcome. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(3):215–7.

94. Montaña DI, Sáez R, La C, Carstens E, Gutiérrez J, Sánchez J, et al. Diagnóstico prenatal de coartación aórtica (CoA). Rev Chil Ultrason. 2012;15:16.
95. Sharland G, Allan L. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1992;2(3):175–81.
96. Bepalova E, Bartagova M, Pitirimova O. Prenatal Diagnosis of coarctation and interruption of the aortic arch by 2B and 3 dimensional echocardiography. Arch euromedica. 2013;3:22–8.
97. Elgamal MA, McKenzie ED, Fraser CD. Aortic arch advancement: the optimal one-stage approach for surgical management of neonatal coarctation with arch hypoplasia. Ann Thorac Surg. 2002;73(4):1267–72.
98. Karl TR, Sano S, Brawn W, Mee RB. Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch via sternotomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104(3):688–95.
99. Langley SM, Sunstrom RE, Reed RD, Rekito AJ, Gerrah R. The neonatal hypoplastic aortic arch: decisions and more decisions. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2013;16(1):43–51.
100. Kotani Y, Anggriawan S, Chetan D, Zhao L, Liyanage N, Saedi A et al. Fate of the Hypoplastic Proximal Aortic Arch in Infants Undergoing Repair for Coarctation of the Aorta Through a Left Thoracotomy. Ann Thorac Surg. 2014;98(4):1386–93.
101. Hornberger L, Sahn D, Kleinman C, Copel J, Silverman N. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. J Am Coll Cardiol. 1994;23(2):417–23.
102. Stos B, Le Bidois J, Fermont L, Bonnet D. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible? Arch Mal Coeur Vaiss. 2007;100(5):428–32.
103. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Fetal cardiac asymmetry: A marker for congenital heart disease. Obstet Gynecol. 1999;93(2):189–92.

104. Slodki M, Rychik J, Moszura T, Janiak K, Respondek-liberska M. Measurement of the great vessels in the mediastinum could help distinguish true from false-positive coarctation of the aorta in the third trimester. *Ultrasound Med.* 2009;28(10):1313–7.
105. Viñals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2003;22(4):358–67.
106. Espinoza J, Romero R, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Hassan S, et al. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta with the multiplanar display and B-flow imaging using 4-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2009;28(10):1375–8.
107. Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum in utero heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):481–6.
108. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):41–7.
109. Ostras O. Fetal Doppler Predictor of Neonatal Coarctation of the Aorta. *J Cardiol Curr Res.* 2015;2(1):45–50.
110. Messing B, Porat S, Imbar T, Valsky DV, Anteby EY, Yagel S, et al. Mild tricuspid regurgitation: A benign fetal finding at various stages of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(6):606–10.
111. Jenkins K, Gauvreau K, Newburger J, Spray T, Moller J, Lezzoni L. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(1):110–8.
112. Mosimann B, Zidere V, Simpson JM, Allan LD. Outcome and requirement for surgical repair following prenatal diagnosis of ventricular septal defect. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2014;44(1):76–81.
113. Bo I, Ghez O, Atamanyuk I, Gardiner H, Carvalho J, Banya W, et al. Patients with prenatally diagnosed coarctation of the aorta may be at increased risk of recoarctation. *Cardiol Young.* 2013;23:S15–6.

114. McElhinney DB, Yang S, Hogarty A, Rychik J, Gleason M, Zachary C, et al. Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(5):883–90.
115. Karamlou T, Bernasconi A, Jaeggi E, Alhabshan F, Williams WG, Van Arsdell GS, et al. Factors associated with arch reintervention and growth of the aortic arch after coarctation repair in neonates weighing less than 2.5 kg. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(5):1163–7.
116. Trost JG, Mery CM, Guzm FA, McLaughlin E, Smith BM, Parekh DR, et al. Contemporary Results of Aortic Coarctation Repair Through Left Thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(3):1039–46.
117. Chandra S, Kharwar RB, Mundhekar A. Shone Complex. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(1):54–5.
118. Grimaldi A, Vermi AC, Ho SY, Pappalardo F, Castiglioni A, Benussi S, et al. Surgical outcome of partial Shone complex. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(4):440–4.
119. St. Louis JD, Bannan MM, Lutin WA, Wiles HB. Surgical Strategies and Outcomes in Patients With Shone Complex: A Retrospective Review. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1357–63.
120. St Louis JD, Harvey BA, Menk JS, O'Brien JE, Kochilas LK. Mortality and Operative Management for Patients Undergoing Repair of Coarctation of the Aorta: A Retrospective Review of the Pediatric Cardiac Care Consortium. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* 2015;6(3):431–7.

IX ANEXOS

IX.I CONSENTIMIENTO DEL CEIC



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Lucía Deiros Bronte del Servicio de Cardiología del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"DIAGNÓSTICO PRENATAL DE COARTACIÓN DE AORTA. FACTORES PREDICTIVOS ANATOMICOS Y FUNCIONALES"**, código HULP: PI-1804

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Lucía Deiros Bronte del Servicio de Cardiología del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 29 de Diciembre de 2014



Firmado:

D^a Almudena Castro Conde



IX.II COMUNICACIONES EN CONGRESOS A LAS QUE HA DADO LUGAR LA TESIS

1. Patología obstructiva del arco aórtico fetal. I Jornada de Cardiología Fetal de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Madrid, 20 febrero de 2015.
2. Arco aórtico derecho, ARSA y otras anomalías del arco de diagnóstico prenatal. XV congreso de la Sociedad Latina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular Pediátrica. Barcelona, 17-20 septiembre de 2014.
3. Aortic Coarctation; a feasible prenatal diagnosis. 47th Annual Meeting. The Association for European Pediatric and Congenital Cardiology. Londres, 22-25 mayo de 2013.
4. Coartación de aorta en vida fetal. I Simposio de Cardiología Fetal, Hospital Universitario La Paz. Madrid, 4-5 octubre de 2012
5. Patología del arco aórtico en el corazón biventricular. Curso Cardiopatías congénitas 2010. Hospital Universitario La Paz. Madrid, 8 octubre de 2010
6. Coartación de aorta intraútero: un diagnóstico posible”. VI Congreso Nacional de cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Bilbao, 8-10 mayo del 2008: Premio Manuel Quero a la mejor comunicación oral.